

**Міністерство охорони здоров'я України
БУКОВИНСЬКА ДЕРЖАВНА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ**

На правах рукопису

**ПРОКОПЧУК
Олександр Вячеславович**

УДК 618.146.018-092

**ГІСТОФІЗІОЛОГІЧНЕ ПІДГРУНТЯ
ПАТОМОРФОЗУ ХВОРОБ
УРАЗОВОЇ ШИЙКИ**

(14.01.01 - акушерство та гінекологія)

**Дисертація на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук**

Науковий керівник:
**доктор медичних наук,
професор О.В.Кравченко**

Чернівці, 1997

ЗМІСТ

ВСТУП	5
1. Актуальність теми	5
2. Зв'язок роботи з науковими планами	7
3. Мета дослідження.....	8
4. Завдання дослідження	8
5. Наукова новизна одержаних результатів	9
6. Практичне значення одержаних результатів.....	10
7. Особистий внесок здобувача	12
8. Апробація результатів дисертації	12
9. Публікації.....	12
РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ	13
1.1. Функціональна морфологія уразової шийки	13
1.2. Цервіцити.....	15
1.2.1. Гострий цервіцит	15
1.2.2. Хронічний цервіцит.....	15
1.2.3. Травматичний цервіцит.....	16
1.2.4. Гранульоматозні цервіцити	16
1.3. Шийкова ерозія.....	16
1.3.1. Патогенез.....	18
1.3.2. Типи ерозій.....	18
1.3.2.1. Ек тр о п і о н	18
1.3.2.2. Л е й к о п л а к і я	19
1.4. Незлоякісна епітеліальна проліферація.....	19
1.4.1. Лускатоклітинна метаплазія	19
1.4.2. Папіломатозна проліферація	20
1.4.3. Аденоматозна проліферація	20
1.4.4. Варіанти.....	21
1.4.5. Патогенез незлоякісної епітеліальної проліферації.....	21
1.5. Цервікальний поліп	22
1.6. Передпухлинні стани та пістряк уразової шийки	23
1.6.1. Дисплазія	23
1.6.1.1. Прогресія та регресія	24
1.6.2. Лускатоклітинна карцинома in-situ	25
1.6.2.1. Розповсюдження, регресія та прогресія	25
1.6.2.2. Етіологія та патогенез	27
1.6.3. Мікроінвазивна карцинома.....	27
1.6.4. Інвазивна лускатоклітинна карцинома	28
1.6.4.1. Класифікація лускатоклітинної карциноми уразової шийки за ступенем зрілості	28

1.6.4.2. Етіологія та патогенез	28
1.6.5. Аденокарцинома уразової шийки	31
1.6.5.1. Етіологія та патогенез	31
1.6.6. Інші пухлини уразової шийки.....	32
1.6.6.1. Лускатоклітинна папілома	32
1.6.6.2. Фіброїд-фібролейоміома	32
1.6.6.3. Саркома	32
1.6.6.4. Рідкісні пухлини уразової шийки	33
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	34
2.1. Статистичні методи	34
2.2. Матеріал та методи морфологічного дослідження	41
ВЛАСНІ ДОСЛІДЖЕННЯ	47
РОЗДІЛ 3. ПАТОМОРФОЗ ХВОРОБ УРАЗОВОЇ ШИЙКИ ЗА ПОВОЄННИЙ ПЕРІОД (1946-1995pp.)	47
3.1. Гінекологічна ерозія	48
3.2. Запальні процеси	51
3.3. Поліпи.....	54
3.4. Папіломатоз.....	55
3.5. Ендоетріоз.....	59
3.6. Передпухлинні процеси	61
3.7. Карцинома in-situ	64
3.8. Лускатоклітинні пістряки	66
3.9. Залозисті пістряки (аденокарциноми).....	69
РОЗДІЛ 4. ГІСТОФІЗІОЛОГІЯ УРАЗОВОЇ ШИЙКИ У ЖІНОК ЗРІЛОГО ВІКУ	73
РОЗДІЛ 5. ГІСТОХІМІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ТКАНИН УРАЗОВОЇ ШИЙКИ	101
РОЗДІЛ 6. ГІСТОФІЗІОЛОГІЯ УРАЗОВОЇ ШИЙКИ У ДІТЕЙ	108
РОЗДІЛ 7. ГІСТОФІЗІОЛОГІЯ УРАЗОВОЇ ШИЙКИ У ЖІНОК ПОХИЛОГО ВІКУ	131
РОЗДІЛ 8. ГІСТОФІЗІОЛОГІЯ УРАЗОВОЇ ШИЙКИ У ВАГІТНИХ	147
РОЗДІЛ 9. ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	163
9.1. Функціональна морфологія уразової шийки	163
9.1.1. Функціональна морфологія ендоеервіку	163
9.1.2. Функціональна морфологія сполучнотканинної частини стінки уразової шийки	166
9.1.3. Функціональна морфологія судин уразової шийки	168
9.1.4. Гладком'язовий компонент уразової шийки	170

9.1.5. Піхвова порція	171
9.2. Гістофізіологічне підґрунтя патоморфозу “ерозії” уразової шийки	172
9.3. Гістофізіологічне підґрунтя патоморфозу поліпів	184
9.4. Гістофізіологічне підґрунтя патоморфозу папілом	185
9.5. Гістофізіологічне підґрунтя патоморфозу ендометріозу уразової шийки.	186
9.6. Гістофізіологічне підґрунтя патоморфозу запальних процесів	187
9.7. Гістофізіологічне підґрунтя патоморфозу передпухлинних станів та пухлин	189
ВИСНОВКИ	192
СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ	196

ВСТУП

1. Актуальність теми

За останні півстоліття відбулися докорінні зміни умов життя населення цивілізованих країн в зв'язку з перемінами у навколишньому середовищі, які були пов'язані з індустріалізацією виробництва, а також із посиленням впливу на життя суспільства масових профілактичних та санітарно-освітніх заходів. Вказане безумовно суттєво змінило структуру захворюваності і летальності, а також вплинуло на особливості перебігу, клініку та патологічну анатомію майже усіх відомих хвороб.

Поряд із стрімким погіршенням стану генофонду людської популяції, усе це супроводжується появою нових нозологічних форм та синдромокомплексів, кількість яких подвоюється майже кожне десятиліття [55]. Тому надзвичайну актуальність у сучасній клінічній медицині набуває вивчення так званого патоморфозу [53].

Поняття "патоморфоз" з'явилося у середині 60-х років як поправка до укоріненої в медицині уяви про стабільність нозологічних форм. У вузькому розумінні патоморфоз - це стійкі та суттєві клініко-морфологічні зміни певного захворювання. Тоді як у широкому використанні цей термін означає переміни у панорамі хвороб в цілому [99].

Патоморфоз поділяють на природний, або спонтанний, пов'язаний з умовами життя та конституцією людини, та індукований, або терапевтичний, що виникає у результаті лікування [126].

Вивчення патоморфозу хвороб уразової шийки та його причин є надзвичайно актуальною проблемою для сучасної гінекологічної науки не тільки в аспекті його широкого розуміння (панорама хвороб), що важливо для ефективної розробки організаційно-методичних та профілактичних заходів, але і у плані нозоморфозу - як особливостей сучасної етіології, патогенезу та

клініко-анатомічних проявів захворювань уразової шийки (патоморфоз у вузькому значенні) [10,43].

Висвітлення патоморфозу хвороб уразової шийки допоможе з'ясувати не тільки ефективність масових профілактичних, лікувальних та санітарно-освітніх заходів, але й виявити вплив їх на загальну панораму та клініко-анатомічні прояви хвороб уразової шийки [56].

Важливо зрозуміти сутність патоморфозу, що відбувається під дією змін соціально-економічних та демографічних факторів [27], навколишнього середовища [6,34], особливо пов'язаних з радіонуклідним забрудненням (Чорнобильська аварія) [1,23,28,44,57], зрухів у переважанні тих чи інших збудників інфекційних уражень шийки, перемін побутових звичок та традицій (використання пероральних контрацептивів [39,63], спіралей, штучні викидні, планування сім'ї) тощо.

Накінець, цікаво дослідити також можливий вплив суб'єктивного фактору (кваліфікації лікарів, еволюції медичних концепцій та загального рівня розвитку медичної науки у той чи інший історичний період) на патоморфоз хвороб уразової шийки [46,54,55].

Теорія медицини вказує на глибоку прірву, що існує між прагматичними практичними методами лікування тих чи інших хвороб і навіть між, здавалося б, таким об'єктивним методом клінічного дослідження, як біопсія, з загальною патологією [170].

Особливо яскраво вказане можна продемонструвати на прикладі сучасного стану клінічної морфології та загальнопатологічних основ хвороб уразової шийки [54,61].

Наприклад, недивлячись на те, що біопсія уразової шийки є рутинним методом і у світі щорічно виконують сотні тисяч таких досліджень, до теперішнього часу не вдалося з'ясувати, що уявляє собою так звана гінекологічна ерозія - варіант норми чи патологію, не кажучи вже про етіологію, пато- та морфогенез цього банального процесу [61,64,170].

Виходячи з відомого постулату загальної теорії патології, про те, що основи усіх патологічних процесів уже закладені у фізіології [55], слід вважати, що однією з основних причин, які гальмують розуміння патоморфозу хвороб уразової шийки є ігнорування гістофізіологічних механізмів, що лежать у їх підґрунті [45].

Наприклад, до цього часу не відомі елементарні речі - є еластичні волокна та гладкі м'язи у складі тканин уразової шийки чи їх там немає [89,100]? Відповідь на таке питання, тим не менше, має не лише науково-пізнавальне, але й надзвичайно важливе практичне значення - тому що від неї залежатиме методика ведення пологів [9].

Тому для з'ясування внутрішніх механізмів патоморфозу хвороб уразової шийки, а також для досконалого вивчення їх пато- та морфогенезу важливо провести поглиблене комплексне клініко-морфологічне дослідження гістофізіології та функціональної морфології уразової шийки гістотопографічним методом з використанням сучасних гістологічних, гістохімічних, поляризаційно-оптичних та морфометричних методик.

Це дасть змогу ліквідувати не тільки існуючу білу пляму у нормальній анатомії, гістології та фізіології уразової шийки, але й зрозуміти сутність та механізми розвитку багатьох патологічних процесів, які уражають шийку [54].

2. Зв'язок роботи з науковими планами

Виконана робота є фрагментом комплексної наукової теми “Профілактика та корекція порушень структурно-функціональних систем матері та плоду в екологічно несприятливих регіонах України”, шифр ІН 20.20.0001.96, реєстраційний номер 01.97 U 008250, яка виконується на кафедрі акушерства та гінекології № 2 Буковинської державної медичної академії. Науковий керівник - д.м.н., професор О.В.Кравченко.

3. Мета дослідження

Природний та індукований патоморфоз хвороб уразової шийки та його гістофізіологічні основи.

4. Завдання дослідження

Для досягнення вищевказаної мети у ході дослідження вирішити наступні завдання:

1. Провести статистичний аналіз загальної панорами хвороб уразової шийки за повоєнний період (1946-1995 роки).

2. Встановити можливий вплив зовнішнього середовища, у тому числі радіонуклідного забруднення, організаційно-санітарно-профілактичних та соціально-економічних факторів на патоморфоз хвороб уразової шийки.

3. Вивчити гістофізіологічні основи патоморфозу хвороб уразової шийки, для чого дослідити будову та гістофізіологію уразової шийки у жінок:

а) постнеонатального періоду,

б) зрілого та

в) похилого віку.

4. З'ясувати особливості будови уразової шийки при вагітності (у породіль).

5. Проаналізувати гістофізіологічні основи патогенезу, морфогенезу та патоморфозу основних захворювань уразової шийки.

5. Наукова новизна одержаних результатів

1. Вперше в Україні проведено вивчення патоморфозу та нозоморфозу хвороб уразової шийки за повоєнний період. Виявлено суттєвий вплив на зміну панорами хвороб соціальних, профілактичних та організаційно-методичних факторів. На спонтанний та індукований нозоморфоз впливали переміни у видах збудників інфекцій, розповсюдження нових запобіжних і лікувальних препаратів та прогрес у науковій оцінці морфологічних даних. Слабке радіонуклідне забруднення навколишнього середовища пов'язане з аварією на Чорнобильській АЕС не мало суттєвого впливу на патоморфоз хвороб уразової шийки.

2. Вперше висвітлена гістофізіологія уразової шийки на гістотопографічному рівні: встановлена відсутність еластичних структур та м'язових волокон у складі стінки уразової шийки; описані елементи будови уразової шийки - сполучнотканинні частки, двокомпонентність та гормональна залежність строми власне ендocerвіксу, перешийковий м'язовий сфінктер; досліджені стромально-паренхіматозні відношення у тканинах шийки.

3. Детально вивчена морфологія судинного гемостатичного механізму уразової шийки у різні вікові періоди та при вагітності. Вперше встановлено особливе відношення між артеріями та венами, які пронизують стромальну частину стінки та описані спіралеподібні (рацемозні) утворення артерій на межі з власне слизовою.

Доведено, що під час вагітності відбувається значна перебудова судин шийки. Виникає значна гіперплазія м'язового шару артерій. Субінтимально з'являються повздовжні жмутики гладком'язових волокон, які валикоподібно випинають інтиму, що забезпечує повне перекриття судинного прозору при спазмі артерій. Відбувається розпушування адвентиції артерій, яке сприяє

вільному переміщенню останніх. Капіляри ендocerвіксу перетворюються на гладком'язові артеріоли.

4. Докорінно переглянуто морфогенез деяких патологічних процесів уразової шийки: аденоматоїдної гіперплазії, гінекологічної ерозії, перешийкової вагітності, ендометріозу, Наботових яєчок, поліпів та дисплазій.

6. Практичне значення одержаних результатів

1. Тенденції у зміні нозологічного профілю хвороб уразової шийки будуть використані органами охорони здоров'я при плануванні організаційних та профілактичних заходів по оптимізації боротьби з захворюваннями уразової шийки, а також для контролю ефективності заходів, що проводяться.

2. Враховуючи суттєвий вплив на патоморфоз та нозоморфоз хвороб уразової шийки наукових досягнень та перемін у тлумаченні суті тих чи інших патологічних явищ, необхідно значно прискорити втілення результатів наукових досліджень у практику охорони здоров'я.

3. Приймаючи до уваги встановлений нами факт гормональної залежності будови різних компонентів тканин уразової шийки, необхідно при лікуванні будь-яких хвороб останньої мати чітку уяву про гормональне дзеркало пацієнтки та фазу його біоритму.

4. Через відсутність чіткої різниці між структурою ендocerвіксу в умовах гормонального дисбалансу та мікроскопічною будовою різних типів цервікальних поліпів, останні мають право на існування лише як макроскопічне утворення.

5. Оскільки у кожної статево зрілої жінки можна знайти ознаки "фізіологічної", "гінекологічної", "несправжньої" ерозії, або такої, що "загоїлася" чи "загоюється", то усі вищеперераховані стани є ні чим іншим, як описом зони змінної будови уразової шийки, які рефлектують гормональне

дзеркало пацієнтки. Тому все вищезазначене не може бути однозначно розцінене тільки як патологія.

6. Беручи до уваги той факт, що по усій висоті уразової шийки, за виключенням перешийкового сфінктера, гладкі м'язи практично відсутні і, в той же час, у кінці вагітності утворюється високорозвинений гладком'язовий судинний гемостатичний механізм, з метою раціональної профілактики кровотечі під час пологів необхідно переглянути методи ведення останніх, які засновані на використанні спазмолітиків та ліків, що розширюють судини.

7. Аденоматоїдно-кістозна трансформація ендцервіксу в умовах естрогенемії, так само, як ендотропна секреція та кріброзні утворення епітелію у зоні змінної будови уразової шийки, сприяють розвитку мікроорганізмів у стагнованому слизу та призводять до хронізації запальних процесів. Тому лікування цервіцитів мусить супроводжуватися відповідною гормональною корекцією будови слизової оболонки.

8. Цитологічна та гістологічна діагностика цервікальної інтраепітеліальної неоплазії (дисплазія різного ступеня та карцинома *in-situ*) не може бути достовірною без врахування гормонального дзеркала жінки на момент обстеження.

Результати дослідження **впроваджені** у лікувальну і наукову роботу та педагогічний процес у Київській медичній академії післядипломної освіти (акт впровадження від 15 січня 1997 р.); інституті урології та нефрології АМН України (акт впровадження від 13 січня 1997 р.); Харківській обласній клінічній лікарні (акт впровадження від 29 січня 1997 р.); кафедрі акушерства та гінекології Харківського державного медичного університету (акт впровадження від 29 січня 1997 р.); Полтавській медичній стоматологічній академії (акт впровадження від 5 лютого 1997 р.); Кримському медичному інституті (акт впровадження від 24 жовтня 1996 р.); Харківському інституті проблем кріобіології та кріомедицини НАН України (акт впровадження від 5 березня 1997 р.) .

7. Особистий внесок здобувача

Дана наукова робота, що подана як дисертація на здобуття вченого ступеня кандидата медичних наук виконана автором індивідуально. Усі розділи роботи, включаючи реферування і огляд літератури, збір матеріалу, його статистичну обробку, описування макроскопічних, гістотопографічних та мікроскопічних препаратів, мікрофотографування та науковий аналіз отриманих результатів дослідження здійснено пошукачем наукового ступеня особисто.

8. Апробація результатів дисертації

Матеріали дисертаційної роботи оприлюднені у доповідях на: науковій конференції викладачів, співробітників та студентів, присвяченій 120-річчю заснування Чернівецького університету (1995); науковій конференції “Актуальні питання морфогенезу”, присвяченій 60-річчю акад. В.М.Круцяка (1996); науковій конференції “Проблеми онкології, променевої діагностики, променевої терапії та радіаційної медицини на Буковині (1996); на 77-ій підсумковій науковій конференції співробітників Чернівецького медичного інституту, присвяченій п’ятиріччю незалежності України (1996); Міжнародному симпозіумі Чернівці-Ангельхольм (Швеція) “Актуальні питання медичної допомоги населенню” (1996); першому з’їзді Російського товариства патологоанатомів (Москва, 1997).

9. Публікації

За матеріалами дисертації опубліковано: монографію, три статті, та чотири тези доповідей на Міжнародних симпозіумах та конференціях.

РОЗДІЛ 1

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1. Функціональна морфологія уразової шийки

Довжина шийки уразу в нормі дорівнює майже 3 см [155]. Вона має веретеноподібну камеру, сплюснену в передньо-задньому напрямку та вистелену ребристою слизовою або листкоподібними складками (*plicae palmatae*) з малюнком ялинкового типу, який стародавні анатоми називали деревцем життя (*arbor vitae*) [99]. Стінка шийки є пружинистою; навіть у репродуктивному періоді вона іноді товща, ніж стінка уразового тіла. Вона складається головним чином із непрошарованого та неупорядкованого колагенового войлоку [89,100].

Вузький зовнішній м'язовий шар [205] продовжується у м'язеву оболонку піхви [8], та широку уразову зв'язку [178].

Цервікальний м'язовий шар має у своєму складі багато еластичних волокон: вони продовжують існувати і у дорослих, коли з'являються також широкі, пухкої текстури, колагенові перетинки [104], за допомогою яких створюється зовнішня чверть тканини стінки уразової шийки [185].

Ці перетинки роблять шийку не здатною до передачі тяги м'язів уразового тіла [70,71], а також надають їй відносну стійкість до розм'якшення під впливом гормональних факторів [141]. Невеликі паростки м'язів та асоційована з ними еластична тканина [157] відгалужуються у піхвову частину шийки [100].

Більша частина стінки шийки складається із переплетеного колагену, який розпушується під час вагітності [89,117,192,195].

Навіть у разі відсутності вагітності шийка, залишаючись пружною, є, в той же час, структурою пластичною, здатною до суттєвої деформації,

наприклад, під час видавлювання фіброїдного (лейоміоматозного) поліпу з уразової порожнини.

Пластичність шийки є найбільшою на протязі репродуктивного періоду [70,71].

Повздожній розтин ендочервіксу у дорослих виявляє серії складок та ворсин, а також тунелеподібних утворень, що виникають внаслідок їх злиття на поверхні.

Вказані структури не є істинними залозами, їх розцінюють як розгалуження "деревця життя", зрізаного поперек: слизова утворює багаточисельні хвилясті складки у вигляді пипок та боріздок [107,108]. Тому називати такі структури залозами можна лише умовно, хоча згідно до прийнятої термінології їх так і називають.

Такі "залози" порівнюють з "оленячими рогами". Вони мають видовжені шийки, що ведуть до кількох коротеньких розгалужень. Епітелій, що викладає їх, - високий циліндричний з базально посадженими ядрами, над якими накопичується внутрішньоклітинний слиз: у препаратах, забарвлених гематоксилин-еозином, бліда цитоплазма може виглядати сірою та прозорою.

Сполучна тканина навкруг залоз у верхній частині червікального каналу багата клітинами; "клітинність" поступово зменшується у напрямку до нижньої частини. Залози на всьому протязі оточені густим колагеновим каркасом.

Нижня третина шийки виступає у піхву, її називають *portio vaginalis*, або коротко - *portio*. Піхвова поверхня покрита лускатим неороговіваючим стратифікованим епітелієм. Клітини поверхневого шару епітелію вміщують багато глікогену та, як наслідок цього, вони блідуваті і мають ґратковий вигляд [61,64,170].

Червікальний слиз [84,101,160]. У мавп клітини ендочервікальної слизової виказують циклічні зміни по висоті на 3, 14 та 22 день, що відповідає основним естрогенним пікам [49,129]. В той же час дані про те, чи відбуваються у жінок такі ж самі зміни, сумнівні [129].

1.2. Цервіцити

1.2.1. Гострий цервіцит

Буває при гонореї або він є проявом післяабортної чи післяродової інфекції. Гострий цервіцит часто переходить у хронічний, при якому спостерігають постійні слизисто-гнійні виділення. Таке хронічне запалення надзвичайно важко вилікувати, оскільки збудник може легко виживати в глибині залоз та бути нечутливим до лікувальних засобів [94].

Було показано, що слиз підсилює вірулентність як гонококів, так і маловірулентної мікрофлори, захищаючи її від дії факторів клітинного та гуморального імунітету [36,51,186].

1.2.2. Хронічний цервіцит

Хронічний ендцервіцит супроводжується залозистою гіперплазією та епідермізацією, глибокою навколозалозистою лейкоцитарною інфільтрацією (з наявністю або відсутністю мікроабсцесів), а також збільшенням кількості судин та розпушуванням сполучної тканини у стінці шийки[207].

Тільки у небагатьох випадках з клінічним діагнозом цервіцит (це випадки з лейкореєю, відсутністю або наявністю болю у спині та сечового синдрому) була присутня гонококова інфекція.

Майже усі решта цервіцитів [188,199] зустрічають у вагітних, причому їх здебільшого діагностують після пологів: виростає культура або негемолітичного стрептококу, або ж нічого суттєвого [31,75].

Гістологічне вивчення цих випадків виказує залозисту гіперплазію та гіперсекрецію з формуванням кіст. Запальний процес є поверхневим та обмеженим тільки ендцервікальною зоною, яка піддається дії кислої піхвової рідини. Можливо, що бактеріальна флора у подальшому пригнічується змінами, що відбуваються у локальному середовищі [48].

Ураженою зоною може бути також поверхня "ерозії", нижній кінець цервікального каналу (у більшості випадків як ектропіон) та дистальна частина шийкового поліпу [30].

1.2.3. Травматичний цервіцит

Це неспецифічний цервіцит, що є результатом таких процедур, як опромінення або катетеризація, у випадках, коли вони супроводжуються більш-менш поверхневим некрозом. Подібні ситуації виникають також внаслідок пологів, які супроводжуються венозним повнокрів'ям та крововиливами [61,132].

1.2.4. Гранульоматозні цервіцити

Найбільш важливими гранульоматозними хворобами шийки є туберкульоз [139], сифіліс [139] та пахвинна гранульома [41,85,124].

1.3. Шийкова ерозія

Стан, що умовно називають "ерозією" шийки виглядає як червона або строката пляма, що з'являється на порції навкруг або дещо з боку від зовнішнього вічка каналу. Це стається внаслідок ектопії ендцервікальної мукози замість багат шарового лускатого епітелію. Цей стан слід чітко відрізнити від ерозії, яка є наслідком деструкції лускатого епітелію [170].

Заміщення лускатого епітелію, що виникає не внаслідок розростання ендцервікальної слизової, а є результатом низведення стінки цервікального каналу та включення її до складу порції, називають виворотом шийки - *eversio cervicalis*, або ектропіоном [139]. Різноманітні вторинні зміни можуть модифікувати вигляд ектопічної мукози. Здебільшого вони бувають двох видів, відображуючи, відповідно подразнення піхвовою кислотою та спробу "загоювання" [98].

Неушкоджена ектопічна слизова має бархатистий вигляд, оскільки є складчастою. Її складки можуть збільшуватися внаслідок запалення або набряку. У таких випадках виникають зміни, які називають "пипковою ерозією", що клінічно часто викликає підозру на пістряк [72].

Надлишкова продукція слизу, яка виникає внаслідок запалення, призводить до появи виділень з піхви.

Початок загоєння ерозії [200] пов'язують з проліферацією так званих "резервних" або "базальних" клітин, що й призводить до розвитку лускатоклітинної метаплазії: нові клітини спочатку доповнюють, а потім заміщують дійсний циліндричний епітелій, утворюючи так звану "перехідну" або "трансформуючу" зону [41], яка у вигляді неправильної форми конічних відгалужень лускатого епітелію наповзає з боку порції до зовнішнього вічка каналу [36,42].

Метаплазія розпочинається з верхівок пипкових утворень, де вплив кислого піхвового середовища є найбільш інтенсивним та розповсюджується навкруг, формуючи гофровані (хвилясті) смуги незрілого лускатоклітинного епітелію, який нерідко перекриває розміщені під ним залози. Описану ситуацію, як правило, визначають терміном "ерозія, що загоюється" [64,170].

За мірою дозрівання нового епітелію він має схильність до потовщення і стає подібним до дійсного багат шарового лускатого епітелію піхвової порції, у який переходить латерально.

Часто вказана ділянка відрізняється підвищеною васкуляризацією внаслідок того, що судини колишніх пипок знаходяться дуже близько під метаплазованим епітелієм. Таку стадію називають "ерозією, що загоїлася".

Окремі залози залишаються існувати під епітелієм та підлягають кістозному перетворенню у так звані Наботієві фолікули і, якщо їх дуже багато, то цей стан називають "фолікулярною ерозією" [61]. У випадках довгоіснуючої ерозії у стромі з'являються лімфоїдні фолікули [29].

Біопсія ураженої шийки може показати нерідко одночасну наявність різних фаз процесу.

1.3.1. Патогенез

Ерозивний стан раніше описували як заміщення нормального лускатого епітелію порції завдяки прямому розростанню (безпосередньому перетворенню) ендocerвікальної слизової, що відбувається або ідіопатично (а деколи вроджено), або тому, що нормальний епітелій може бути втраченим внаслідок інфекції, мацерації, або коли оголена ділянка виникає як результат незначних травм при пологах [41,180].

Відомо також, що зміщення епітеліїв по суті може бути також наслідком механічного випадіння (пролапсу) внутрішньої вистелки стінки шийки (слизової каналу) [183,206].

Переважає більшість ерозій виникає у репродуктивному віці, коли внутрішня зона шийкового каналу розпушується за рахунок дії статевих гормонів; суттєве збільшення площі ерозій під час вагітності (коли колагенова основа шийки піддається значному розпушуванню), та на протязі декількох тижнів після пологів (коли яскраво виражене розпушення колагенової строми шийки продовжує зберігатися) [15,139,173].

"Ерозії", що виникають під час вагітності або передують їй, можуть спонтанно зникати, коли коллаген знову починає ущільнюватися [168].

1.3.2. Типи ерозій

1.3.2.1. Термін **ектропіон** вживають для визначення стану, коли під час пологів шийка розтягується до такого ступеня, що вона розкривається і частина каналу, як наслідок, дивиться у піхву.

Прискіпливо кажучи, ектропіон не є варіантом ерозії, але його наслідок - відкрита до піхви ендocerвікальна слизова - є подібним до ерозії та має також їй подібні результати [145].

1.3.2.2. Лейкоплакія може ускладнювати ерозію. Вона охоплює не більшу територію шийки, ніж та, що уражується при наявності пролапсу [38].

Кератинізація лейкоплакованої поверхні часто супроводжується розвитком зернистого шару епітелію, що відповідає подібному шару в епідермісі.

Іноді виникає нерегулярне вростання епітеліальних паростків у підлеглу сполучну тканину: ці тяжі не виявляють клітинної атипії але все ж можуть відхилятися від стандарту та іноді виглядають як відокремлені клітинні гнізда. Останні можуть розцінювати як погано сформовані гомологи епітеліальних відростків епідермісу, що не зустрічають у нормальної шийки. Описані вирости давно вже розцінювали як важливий попередник лускатоклітинної карциноми. Тепер таку оцінку підтвердили [40].

Іноді у зоні лейкоплакії виникають волосяні фолікули, потові та жирові залози [226]. Цим фактам сьогодні ще немає належного пояснення.

1.4. Незлоякісна епітеліальна проліферація

Існує декілька варіантів такої проліферації [172]. Вони включають: **лускатоклітинну метаплазію, папіломатозну та аденоматоїдну проліферацію.**

Зміни можуть виникати на будь-яких ділянках, зайнятих циліндричним цервікальним епітелієм. Перші два варіанти є надзвичайно частими при ерозії у нижній частині цервікального каналу та на верхівках поліпів.

1.4.1. Лускатоклітинна метаплазія

Вона починається з поділу "базальних" або "резервних" клітин [92].

Ці клітини обов'язково виявляють у 75% шийок; у 20% їх можна бачити менш очевидно. Вони формують глибокий шар з подвійної клітинної викладки. Іноді вона вистилає ендцервікальні залози, іноді - покриває вільну поверхню шийки.

Проліферація клітин призводить у першу чергу до створення багатошарового пласта. Якщо процес продовжується, то з'являється лускатоклітинна метаплазія як результат диференціювання у стратифікований базальний шар. Викладка із слизових клітин стає переривистою та зникає зовсім. Як результат - поверхня покривається багатошаровим епітелієм [61,64,170, 180].

1.4.2. Папіломатозна проліферація

Пипкові утворення виникають частково за рахунок проліферації, частково - механічно [102]. Вони завжди супроводжуються легким набряком слизової та епітеліальними виростами, які вкорочують глибину "залоз" та розширюють їх отвори.

Пипки є дуже густими на поверхні, можуть бути також і у середині залоз: вони часто включають чітко помітні центральні судини, що оточені манжетами з плазматичних клітин [2,3,48].

1.4.3. Аденоматоїдна проліферація

Зустрічають, головним чином, у шийковому каналі. Як наслідок такої проліферації локально формуються пучки залоз, що подібні до грона винограду. Окремі, або багато з них кістозно трансформуються, а їх епітелій сплющується. Внаслідок указаних змін залози стають подібними до Наботієвих фолікулів.

Перехід ендометріальних залоз у "темні" ендометріоїдні форми не є типовим для шийки: коли таке стається у новоутворених залозах, то їх вигляд примушує подумати про аденокарциному, від якої процес, що описується, відрізняється незначним числом мітозів, відсутністю псевдостратифікації та інших ознак атиpii.

Можна також спостерігати широке та глибоке розповсюдження проліферуючих залоз у стінку шийки, що знову ж таки необхідно відрізнити від

пістряка. Цьому допомагає відсутність ознак, які б підтверджували таку інтерпретацію [74].

Аденоматоїдна проліферація у поєднанні з базально-клітинною іноді надає епітеліальному пласту кріброзний вигляд.

1.4.4. В а р і а н т и

Базально-клітинна гіперплазія ("гіперактивність базальних клітин") є результатом проліферації базального шару, що призводить у виражених випадках до формування базальної торочки з маленьких темних клітин, стиснутих з боків [64,180].

Тут зустрічають мітози, але ознаки клітинної атипії незначні; дозрівання у верхніх шарах епітелію відбувається у нормальних межах. Неускладнені випадки мають доброякісний перебіг [62].

Усе перераховане зустрічають, головним чином, у зоні змінної будови, але воно може розповсюджуватися на епітелій шийки, формуючи врослаючі у строму епітеліальні паростки, які описують при лейкоплакії [38,40].

Термін "базально-клітинна гіперактивність" може використовуватися як синонім **дисплазії** для зразків, у яких присутній тільки один компонент.

1.4.5. П а т о г е н е з н е з л о я к і с н о ї е п і т е л і а л ь н о ї п р о л і ф е р а ц і ї

Базально-клітинна проліферація та лускатоклітинна метаплазія розвиваються на протязі репродуктивного періоду життя, з піком на 4-му десятиріччі. Їх рідко зустрічають після менопаузи [50,113], якщо не провокують дачею естрогенів. Вони можуть бути надзвичайно яскравими при вагітності, особливо першій [131].

Проліферація переважає у нижній частині шийки, що вказує, крім естрогенії, на роль локальних подразнюючих факторів як причини її розвитку. Те ж саме стосується і папіломатозу [4,12].

Аденоматоїдна ж проліферація має неясне походження: подібні але дифузні зміни можуть викликатися і прогестероном [169]. Її зустрічають у пізні строки вагітності.

Кістозне розширення залоз як при аденоматоїдній проліферації, так і при ерозії, як правило, уражає конгломерат залоз: вони часто перекриті лускатим епітелієм. Існує також інше пояснення цього явища - нормальний вихід із залоз не в змозі пристосуватися та вільно пропускати збільшену кількість густого тягучого секрету, який виробляється у вогнищах проліферації [61,64].

Хоча є спроби пояснити проліферацію за рахунок залишків індиферентних або ембріональних лускатих клітин, все ж походження базальних або "резервних" клітин вірогідніше всього пов'язане з вистелкою циліндричного епітелію [170].

Три варіанти проліферації: лускатоклітинна, пипкова та аденоматоїдна відповідають трьом основним морфогенетичним шляхам - накопиченню клітин, випинанню (вивертанню) та вrostанню (інвагінації) епітеліального шару - пристосувальної поведінки додаткового (надлишкового) епітелію, що утворюється [139].

1.5. Цервікальний поліп

Поліпи [65] можуть вирости з будь-якої точки шийкового каналу - від цервікального звуження до зовнішнього вічка: істмічна та ендocerвікальна слизові можуть приймати участь у формуванні поліпів, що виростають у ділянці, де з'єднуються два типи епітелію. У ранніх фазах поліпи створюють булавоподібні випадіння ендocerвікальних складок; коли останні починають випинатися більше та формувати ніжку, вони набувають схильність сплющуватися та ставати веретеноподібними. До фіксації у формаліні такі поліпи завжди виглядають напівпрозорими[30].

Поліпи зустрічають у будь-якому віці, з піком, що припадає на 40 -50 років [156].

Мікроскопічно поліп має вигляд гіперплазованої ендцервікальної слизової. Злоякісне перетворення поліпів зустрічають у 0-3% [61,170].

1.6. Передпухлинні стани та пістряк уразової шийки

Більшість пістряків шийки, як тепер вважають, розвиваються, проходячи чотири стадії змін у структурі та характері епітелію: **дисплазія, карцинома in-situ, мікроінвазивна карцинома, інвазивна карцинома** [143].

Ці стадії будуть описані в такому ж порядку.

1.6.1. Дисплазія

Вона перекидає міст між базально-клітинною гіперплазією та карциномою in-situ [19]. Відрізняючись від першої атипії, дисплазію розглядають як ранню, помірну, малоклітинну, диференційовану та зворотню форму карциноми in-situ [193]. Її синонімами є "анаплазія", "атипова гіперплазія", "атипова або преканцероматозна метаплазія" та "параплазія". Дисплазія - стан не досить чітко визначений [26]. Вона відноситься до карциноми in-situ у пропорції від 1:1 до 3:1. Віковий пік дисплазії є на 10 років молодший, ніж у карциноми на місці [35].

Дисплазія буває слабого, середнього та важкого ступеня, але така оцінка є частково суб'єктивною: два головні її компоненти - товщина ураження та мітотична активність - змінюються незалежно як по інтенсивності, так і по локалізації (від місця до місця). Тяжка дисплазія без якихось чітких меж переходить у (перекриває) карциному in-situ [2,12,16].

Базально-клітинна гіперплазія варіює від незначного збільшення базальноклітинного темного обідка до широкої гіперхромної смужки, яка займає 2/3 загальної товщини лускатого епітелію.

Мітотичні фігури зустрічають при **дисплазії** значно рідше, ніж при карциномі in-situ: при великому збільшенні мікроскопу - не більше 3-х в активних полях. Хоча мітози зустрічають скрізь, але, порівнюючи з нормою, їх більше у поверхневих шарах [41,62,145].

Розповсюдження процесу співпадає з карциномою на місці. Переважна локалізація - зона змінної будови. В той же час дисплазія уражає залози не так масивно і має тенденцію значно частіше розповсюджуватися латерально з вволіканням оригінального лускатого епітелію порції.

У близько 45% випадків carcinoma in-situ оточена обідком епітелію з диспластичними змінами [193].

Коли дисплазію знаходять у маленькому біопсійному препараті, то поряд у 2/5 випадків виявляють карциному in-situ. Дисплазія та карцинома in-situ характеризуються однаковими асоційованими хромосомними аномаліями [146].

1.6.1.1. Прогресія та регресія. Дисплазія може регресувати, або регресувати та рецидивувати, або існує незмінною, або прогресує до карциноми in-situ [177]: рідко вона безпосередньо переходить у добре диференційований інвазивний лускатоклітинний пістряк [81]. Регресія є типовою при середній тяжкості процесу: її частоту оцінюють від 20 до 75% [112].

Місцеве лікування [22] та біопсія з наступною запальною реакцією[191] можуть в окремих випадках призводити до злущування епітелію та зникнення процесу [197].

У серіях спостережень (тільки за цитологічними даними) слабкої та середньої дисплазії вона регресувала та зникала у 30% випадків, тоді як у 60% - прогресувала до карциноми in-situ. Це відбувалося за період від 15 до 90 місяців [93,110,120].

1.6.2. Лускатоклітинна карцинома in-situ

Хоча про карциному in-situ відомо давно, та тільки після детального опису її Schiller'ом у 1927 році [204] ситуація стала вивчатися. Інтенсивне всесвітнє дослідження процесу було проведене лише за останні 50 років [172].

Цей стан характеризується наявністю трьох із чотирьох гістологічних характеристик злоякісності: цитологічної атипії, мітотичної активності і відхилень у гістологічній архітектурі та відрізняється відсутністю 4-ої ознаки - інфільтрації підлеглої тканини та інвазії у судини.

Усі зміни відбуваються над базальною мембраною епітелію піхвової порції та залоз ендочервіксу.

Топографічно ранні неопластичні ураження перекривають шийкові залози у 90% випадків. Вони розміщуються на різній відстані від лускатоциліндричноклітинного з'єднання [109,184].

Близько 3/4 карцином in situ знаходять на порції: процес розпочинається з ерозії та, як правило, розповсюджується на нижню частину шийкового каналу. Ураження може розміщуватися цілком у межах каналу у жінок похилого віку, в яких відбувається зворотнє втягування пролабованої внутрішньої частини стінки шийкового каналу. Рідко карцинома in-situ буває мультицентричною [134,139,194,225].

1.6.2.1. Розповсюдження, регресія та прогресія. Пухлинні зміни в ендочервікальних залозах можуть бути або місцем первісного процесу, або результатом розповсюдження пухлини, яка виникла на сусідній поверхні. Останнє підтверджують частою знахідкою чітких "обірваних" країв пухлини у середині залоз.

Розповсюдження пухлини може бути досить широким і розцінюється як основна перешкода у лікуванні карциноми in-situ шляхом малої локальної ексцизії. Тим не менше, статистика рецидивів після такого лікування не підтверджує вказану точку зору [79].

В одному детальному дослідженні було показано [189], що внутрішньозалозисте розповсюдження іноді відбувається до 3 мм у глибину стінки порції, але не більше ніж на 5 мм. Розповсюдження вверх по шийковому каналу на 1 см спостерігали у 25%, але воно ніколи не перевищувало 2 см.

Цифри розповсюдження по указаних напрямках за межі анатомічної порції не перевищують 50% та 10%, відповідно. Вволікання піхвового склепіння спостерігали лише у 6% вивчених випадків. Це були більш запущені випадки; але ці показники в основному відносні, так як вони рефлектують суб'єктивну оцінку, оскільки конічна ексцизія частіше включає лише нижню границю розповсюдження, а не верхню.

Були описані також виключні випадки без свідчень локальної інвазії, але з розповсюдженням пухлинних клітин по лімфатичних судинах та з наявністю метастазів [213].

Може чи ні карцинома in-situ у випадках, які чітко відмінні від дисплазії, регресувати без ексцизії? Це питання не вирішене.

Більшість випадків, де спостерігали подібне, є наслідком диференціровки епітелію у напрямку до його поверхні [151,222]. Труднощі виникають від непередбаченої поведінки таких уражень: незрілі клітини можуть зникати після невеликої біопсії, а потім знову з'являтися. Тому репрезентативна біопсія має дати дані про відмінні та, вірогідно, різні вогнища.

Такий підхід необхідний і при ураженнях легкого ступеня, щоб можна було прослідкувати усі стадії прогресії аж до інвазивної карциноми.

Вивчення 127 випадків шляхом щорічної малої біопсії показало, що близько 4% з них ставали інвазивними щороку на протязі 6-річного спостереження; потім показник знижувався і після 14-річного спостереження тільки 34,6 % їх перейшли в інвазивну форму [139].

Подібне спостереження [154] за 11 років показало 24 % переходу.

Ці дослідження вказують на те, що латентний період при карциномі in-situ є досить довгим.

Такий же висновок може бути зроблений на основі вікової різниці між піком карциноми *in-situ* та інвазивним пістряком.

Зазначені порівняння повинні робитися на однакових популяціях, тому що пік випадків карциноми *in-situ* знаходиться поблизу 40 років, тоді як віковий розподіл інвазивного пістряка значно варіює в залежності від його локалізації [67,135]. Дослідження, проведені за указаних умов, дають латентний період від 20 [67,161] до 30 років [216].

1.6.2.2. Етіологія та патогенез. Дисплазія, карцинома *in-situ* та інвазивний пістряк мають однакову причинну основу [96,217].

Комбінація показників, їх частота для усіх трьох станів залишається постійною для кожної декади життя - від 3-ої до 7-ої включно. Зрозуміло, що з часом кожна попередня категорія поступово включається у наступну [143].

Немає свідчень про те, що преінвазивні утворення прогресують під впливом вагітності [123] або трихомонадної інфекції [140].

Усі вказані процеси, вірогідно, раніше всього розпочинаються у зоні змінної будови уразової шийки з диспластичних змін [91], які залишаються у стратифікованому епітеліальному полі, покриваючись згодом муцинозним епітелієм [144].

1.6.3. Мікроінвазивна карцинома

Цей далеко не точний термін вживають до усіх пістряків, які в основному знаходяться на стадії карциноми *in-situ* і включають до себе вогнища інвазії, які є невеликими як за площею, так і за глибиною ураження.

Діагностичні критерії мікроінвазивної карциноми та їх частота дискутуються [190]. Мабуть найвірогідніше рахувати, що мікроінвазію зустрічають від 5 до 10% карцином *in-situ*. Розрізняють декілька форм такого процесу [83,86,87,116,136,139,161,175,182,190,203].

1.6.4. Інвазивна лускатоклітинна карцинома

Стадія клінічно інвазивної лускатоклітинної карциноми, що дає біля 4% загальної смертності від пістряка у жінок Англії та Уельсу [219], починається з моменту, коли розвивається достатня епітеліальна проліферація, що разом з ексудацією та лейкоцитарною інфільтрацією призводить до порушення цілісності поверхні пухлини [41].

1.6.4.1. Класифікація лускатоклітинної карциноми уразової шийки за ступенем зрілості. Добре відомими є чотирьохступенева класифікація Бродерса та трьохступенева Мерцлофа [165]. Критично оцінюючи ці системи, слід зауважити, що крайні групи пухлин виділені в них досить чітко, але на практиці більшість випадків попадає, на жаль, у розпливчасту середню групу або групи.

Вірогідно найкращою є найпростіша система Глюксмана [95], яка поділяє пухлини на диференційовані та анапластичні [73,78,130,153,224].

Існують різноманітні методи стадіювання шийкового пістряка у зв'язку з його розповсюдженням: це робиться з метою полегшення порівняння між результатами лікування різними методами та наслідками лікування у різних медичних центрах [41,106,133,142,145].

1.6.4.2. Етіологія та патогенез. Більшість наукових авторитетів рахують, що лускатоклітинна карцинома уразової шийки причинно пов'язана зі статевим актом [103] і така асоціація тим тісніша, чим молодший вік, у який розпочато регулярне статеве життя [202]. Ця хвороба уражає всіх, але невідома у чорниць [220]. Раннє одруження, багато пологів, наявність інших хвороб шийки, низький соціально-економічний статус жінок є вторинними факторами у виникненні пістряка [41].

Частота пістряка, як вважають деякі автори, знижується при використанні окклюзивних методів контрацепції. Інші дослідники не розділяють такої думки [215].

Смегма, віруси [119,137,181] та сперматозоїди також фігурують серед факторів, що приймають участь у розвитку пістряка.

Інтервал між першим коїтусом та клінічним проявом карциноми складає близько 30 років [67, 218], що входить у порівняння з дією професійних хімічних канцерогенів.

Смегма є фактором, що пояснює невелику кількість пістряка уразової шийки у жінок серед іудеїв, хоча обстеження чоловіків жінок з інвазивним лускатоклітинним пістряком не дало різниці частоти пістряка для партнерів, що мали обрізання і не мали його [68].

Смегма є сумнівним канцерогеном, але вона може викликати епітеліальну гіперплазію у шийці мишей [196].

Думка про можливість дії інфекційного причинного агенту підтримується спостереженнями про значно вищу кількість випадків пістряка у повій [199], а також асоціацією його із сифілісом [199], хронічною трихомонадною інфекцією [174] та генітальним герпесом [176]. Хоча частота пухлин корелює з розірваними шлюбами, залишається нез'ясованим питання: чи є різниця між числом сексуальних партнерів, декларованих пацієнтками групи з інвазивною лускатоклітинною карциномою шийки, порівнюючи з жінками контрольної серії [147,202]?

Відомо також, що хронічні "незагоєні ерозії" або "ерозії, що загоюються", які утворюються у період статевого дозрівання або після пологів, є особливо схильними до розвитку пістряка [98]: відносна стійкість іудеєнок по відношенню до пістряка цервіксу може залежати від обмежень, які накладає іудейська релігія на статеві зв'язки після пологів.

Існують докази, що сперматозоїди здатні проникати у клітини слизової оболонки, які таким чином можуть захоплювати ДНК сперміїв [98]. Таке втручання, здійснюючи мутагенний вплив, призводить до формування атипового епітелію, більшість клітин якого звичайно знищується за допомогою імунного механізму.

У викладеному контексті цінними є спостереження за зростанням дисплазії у жінок, яким була проведена імуносупресивна терапія у зв'язку з пересадкою нирки [148].

Відхилення у кількості випадків інвазивної карциноми, що зустрічаються у різних авторів, свідчать про те, що облік та оцінка пухлин потребують достатньої кваліфікації [227].

Число випадків захворювань тісно пов'язане з місцевістю [67] як у плані загальних цифр, так і відносно вікового піку.

Порівняльна оцінка дає два піки - у пізні 40-ві та біля 70. Другий пік може бути прихованим, якщо перший буде дуже високим, наприклад, як у Данії. Він також буде непомітним у підгрупах із відносно низькою кількістю захворювань, наприклад, у одиноких жінок або жительок сільської місцевості [97].

Другий пік варіює значно менше по висоті у різних популяційних групах: допускають, що шийкова карцинома у старих жінок може бути дещо відмінним процесом, не пов'язаним з факторами навколишнього середовища [67].

Це означає, що ступінь зменшення випадків карциноми *in-situ* після 50-ти років ставить під сумнів той факт, що вона є попередником інвазивної карциноми у жінок похилого віку. Тобто це говорить за те, що у останніх інвазивна карцинома є окремим станом, який розвивається *de novo* і, як правило, є анапластичним, більш агресивним та більш стійким до лікування, ніж хвороба у молодих [76].

Такий висновок дає можливість гадати, що частота переходу преінвазивної карциноми в інвазивну не залежить від віку: у дійсності, між тим, частота може збільшуватись, будучи, як пишуть, у 5 разів вищою після 35 років, порівнюючи з молодими [154].

Післяменопаузне зниження продукції естрогенів може підвищувати цей показник, якщо брати до уваги інкубаційний період цервікальної карциноми у мишей, який зменшується після адренал- або оофоректомії [77]. В основному

показники продукції естрогенів у жінок із цервікальною карциномою здаються зниженими [121,179,212].

1.6.5. Аденокарцинома уразової шийки

Вона є дуже рідким видом пістряка слизової шийки і складає всього 5-10% [138].

Макроскопічно, а також по відношенню до розповсюдження та радіочутливості вона не відрізняється від лускатоклітинного пістряка. Проте її гістологічна структура варіює у дуже широких межах: вона поділяється гістопатологами на **залозисту, пипкову, муцинозну, ендометріюїдну та інші** типи [41,128,139,166,167,171,209]. Їх співвідношення широко варіює [66,125,200]. Найбільш складною проблемою є відмежування первинної шийкової аденокарциноми від ендометріального пістряка, що росте вниз та розповсюджується на шийку, оскільки на останній припадає більш ніж чверть усіх випадків аденокарцином шийкової локалізації [66,125].

1.6.5.1. Етіологія та патогенез. Пік захворювань на аденокарциному уразової шийки припадає на похилий вік та співпадає з останнім для лускатоклітинного пістряка. Тим не менше, аденокарциному відносно часто зустрічають у молодих: на неї приходить близько 3/4 цервікальних карцином, що знаходять у віці до 20 років [188], а деколи навіть у дітей [88].

Ця вікова особливість пов'язана з відносно випереджаючим розвитком ендоцервікальної слизової у періоді до статевого дозрівання [42]. Оскільки розвиток залоз суттєво може підсилюватися оральними прогестеронами та під впливом вагітності, то зв'язок канцерогенезу з указаними факторами безумовно потрібно враховувати [90,214].

Оральні контрацептиви деколи викликають зворотні псевдозлоякісні ендоцервікальні гіперпластичні зміни. Макроскопічно вони мають вигляд великої залозистої ерозії, мікроскопічно - це буйна гіперплазія "резервних" клітин, з утворенням кріброзних аденоматоїдних структур або розвитком сітки з епітеліальних шнурів[139].

Існує єдиний опис незвичного перебігу аденокарциноми уразової шийки, ріст якої стимулювався вагітністю, та яка повністю регресувала після пологів [164].

1.6.6. Інші пухлини уразової шийки

1.6.6.1. Лускатоклітинна папілома. Папілому на піхвинній порції шийки зустрічають рідко. Вона може бути солітарною або множинною та, як правило, асоціюється з наявністю аналогічного типу пухлин - "кондилом" на вульві [41,115,122,149].

В окремих випадках папілома може асоціюватися з розміщенням поряд лускатоклітинним пістряком *in-situ*.

Майже у половині описаних випадків папіломи з'являлися у період вагітності та зникали після пологів.

Описані також випадки папілом, які викладені циліндричним епітелієм та виникають в зоні змінної будови піхвинної порції шийки у дітей [210].

1.6.6.2. Фіброїд-фібролейоміома. Цервікальний фіброїд є подібним до фіброїду тіла як макроскопічно, так і мікроскопічно [82]. Його відмінність полягає у тому, що, як правило, він є солітарним. Пухлина залишається внутрішньостінковою до моменту, коли, досягнувши великих розмірів, викликає значне розширення цервікального каналу.

Подібно до субмукозного фіброїду уразового тіла, цервікальний фіброїд може бути утворенням на ніжці [139].

1.6.6.3. Саркома. Саркому цервіксу зустрічають дуже рідко. Ще рідше буває **змішана мезодермальна пухлина** [211] та **“ботріюїдна саркома”** [211].

Вказані пухлини є подібними до аналогічних пухлин уразового тіла, але зустрічаються у значно молодших. Більшість випадків описано у репродуктивному віці. В той же час вони мають місце і в юнок, і у жінок похилого віку.

Відмінністю цервікальних мезодермальних пухлин від аналогічних пухлин уразового тіла є те, що їх епітеліальний компонент має ендцервікальні риси.

1.6.6.4. Рідкісні пухлини уразової шийки. Рідкісні пухлини цервіксу включають злоякісну меланому, гангліоневрому та гемангіому [139,170, 180].

Таким чином, з огляду літератури витікає, що патоморфоз хвороб уразової шийки у широкому розумінні спеціально ніким не вивчався.

Що стосується нозоморфозу окремих хвороб (пістряка, цервіцитів тощо), то існують лише фрагментарні дані стосовно залежності їх перебігу від етіологічних факторів та певних патогенетичних механізмів.

Майже зовсім не висвітлені причини нозоморфозу - тобто не розкриті гістофізіологічні процеси, на основі яких розгортається та змінюється та чи інша патологія. Відсутні дослідження, які були б присвячені перехідним станам між нормою та патологією. Викликає подив також існування суттєвих прогалин у знаннях нормальної будови уразової шийки.

У результаті своєрідного застою у патоморфології хвороб уразової шийки, яка зупинилася на класичних прикладах 30-х років, стався суттєвий розрив між уявою про пато- та морфогенез основних захворювань шийки і успіхами загальної патології сьогодення.

Як наслідок - широко розповсюджені етіотропні та патогенетичні методи лікування багатьох нозологій потребують термінового перегляду. Те саме стосується і скринінгових оцінок результатів масових обстежень жінок.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Статистичні методи

Вивчення патоморфозу [53] хвороб уразової шийки [43] виконано на матеріалі гістопатологічної лабораторії Чернівецького обласного онкологічного диспансеру (головний лікар - доцент А.О.Гонца) за 50-річний період (з 1946 по 1995 роки) методом вибіркового дослідження [7,33], зокрема шляхом серійного аналізу вікового розподілу нозологічних форм у біопсійному матеріалі з часовим проміжком у 10 років [44,46].

Крім того, виходячи із завдання дослідження віддаленого впливу радіонуклідного забруднення пов'язаного з Чорнобильськими подіями на патоморфоз хвороб уразової шийки, використали аналіз суцільного масиву біопсійного матеріалу з 1990 по 1995 роки.

Завданням аналізу було:

1. Встановити частоту розподілу тієї чи іншої нозологічної форми (одиниці) у різні роки:
 - а) без врахування та
 - б) з врахуванням вікових груп.
2. Встановити частоту розподілу кожної нозологічної одиниці у різних вікових групах для кожної вибірки окремо.

Вибірки для аналізу складали дані про хворих, яким була проведена біопсія уразової шийки у 1950, 1960, 1970, 1980, 1990, 1991, 1992, 1993, 1994 та 1995 роках.

Тобто аналіз охоплює 50-річний період, включаючи так званий "віддалений післячорнобильський" [44,46].

Розподіл хворих за нозологічними формами проводили згідно до їх класифікації, поданій у роботі І.Я.Яковлевої [64], поскільки якраз цю класифікацію використовують лікарі онкодиспансеру.

Першоджерелом служили журнали реєстрації біопсій гістопатологічної лабораторії диспансеру (зав. - лікар С.М.Клейман). Аналізу піддавали всі без виключення біопсії та зішкряби уразової шийки.

У матеріалі було виявлено 34 нозологічні форми. Для зручності аналізу ми об'єднали певні нозологічні одиниці у групи хвороб, що мають схожу етіологію та патогенез.

В I групу - **“Ерозія”** включили “ендоцервікоз¹ (простий, проліферуючий та той, що загоюється)” та “ектропіон²”.

II ãđóïà - **“Поліпи”** об'єднує всі різновиди поліпів.

III ãđóïà - **“Папіломи”** включає “папіломи без атипії”, “вірусні цервіцити” та “гострокінцеві кондиломи”.

IV ãđóïà - **“Ендометриоз”**.

V ãđóïà - **“Запальні процеси”**, куди ввійшли “справжня ерозія”, “гострий та хронічний цервіцити”.

VI ãđóïà - **“Передпістряк”** об'єднує: “лейкоплакія - проста форма”, “лейкоплакія з атипією”, “дисплазія легка”, “помірна” та “важка”, “еритроплакія” та “аденоматоз”.

VII група - **“Пістряк in-situ”** включає “cancer in-situ” та “cancer in-situ з мікроінвазією”.

VIII група - **“Лускатоклітинний пістряк”** включає “ороговіваючий”, “неороговіваючий”, “низькодиференційований (базальноклітинний)” та “недиференційований” пістряки.

IX група - **“Залозисті пістряки (аденокарциноми)”**.

Таким чином, аналіз частоти розподілу нозологічних форм у кожній вибірці, з врахуванням віку пацієнток та без нього, ми проводили по дев'яти нозологічних групах.

Примітки:

¹ Термін “ендоцервікоз”, як синонім “ерозії” не відповідає дійсності, тому що ендоцервікоз, як різновид ендометріозу, зустрічають тільки на очеревині [145].

При віковому розподілі матеріалу була використана "Схема періодизації життя людини", прийнята Міжнародним симпозиумом з вікових особливостей (Москва, 1965) (табл. 2.1). Були виявлені пацієнтки віком від 16 до 90 років. Кількість спостережень у юнковому та старечому періодах було недостатнім для проведення статистичного аналізу. Через те ми виключали їх при проведенні аналізу з урахуванням віку.

Таблиця 2.1

Розподіл досліджуваного матеріалу за віком

Періоди життя	Вік	Стать	Кількість спостережень
Аntenатальний	4,5-6 міс	-	-
	7-9 міс	-	-
Ранній неонатальний	0-7 днів	-	-
Пізній неонатальний	7-28 днів	-	-
Постнеонатальний	28 дн.- 1 рік	-	-
Раннє дитинство	1-2 роки	-	-
Перше дитинство	3-7 років	-	-
Друге дитинство	8-12 років	чоловіки	-
	8-11 років	жінки	-
Підлітковий	13-17 років	чоловіки	-
	12-16 років	жінки	-
Юнацький	17-21 рік	чоловіки	-
	16-20 років	жінки	55
Зрілий: I період	22-36 років	чоловіки	-
	21-35 років	жінки	972
II період	36-60 років	чоловіки	-
	36-55 років	жінки	2255
Похилий	61-75 років	чоловіки	-
	56-75 років	жінки	979
Старечий	76-90 років	чоловіки	-
	76-90 років	жінки	62
Довгожителі	90 і більше років	-	-
РАЗОМ			4323

² Термін "гінекологічна ерозія", "несправжня ерозія", "фізіологічна ерозія" та "справжній ектропіон" у сучасній закордонній літературі об'єднують терміном "ектропіон" - незалежно від патогенезу процесу [41]. Висновки автора викладені у розділі "Обговорення результатів дослідження".

Достовірність різниці зміни показників частоти розподілу кожної нозологічної форми з'ясовували за допомогою критерію Ст'юдента (t) [17, 52] за формулою (2.1):

$$t = \frac{P_1 - P_2}{\sqrt{m_1^2 + m_2^2}}; \quad (2.1)$$

де P_1 та P_2 - показники спіткання нозологічної одиниці у відсотках;

m - середня похибка, яку вираховували за формулою (2.2):

$$m = \pm \sqrt{\frac{P \cdot q}{n}}; \quad (2.2)$$

де $q = 100 - P$;

n - загальне число випадків у вибірці.

та за допомогою кутового перетворювача Фішера [18] за формулою (2.3):

$$t = (\varphi_1 - \varphi_2) \cdot \sqrt{\frac{n_1 \cdot n_2}{n_1 + n_2}}; \quad (2.3)$$

де $\varphi = 2 \cdot \arcsin \sqrt{P}$;

P - показник спіткання нозологічної одиниці у відсотках;

n - загальне число випадків у вибірці;

φ - вираховували за таблицями Фішера [18].

За допомогою критерію Ст'юдента (t) визначали певність змін (p) згідно до таблиць [37].

Поставлену для дослідження мету досягали шляхом побудови трьох варіантів графічного зображення результатів аналізу:

Частота окремої нозологічної форми у різні роки без врахування віку пацієнток.

Частота окремої нозологічної форми за весь досліджуваний період у різних вікових групах хворих.

Частота нозологічної форми у кожній вибірці в окремих вікових групах пацієнток.

Графіки та діаграми були опрацьовані на ПЕОМ за спеціальною програмою.

Накінець, було проведено опрацювання динамічного ряду - тобто отриманих графічних даних [47,60], для чого вираховували:

1. показчик наочності:

$$\begin{array}{l} \text{стандартна вибірка} - 100 \% \\ \text{інші вибірки} - x \% \end{array} \quad (2.4)$$

2. темп росту (зниження):

$$\frac{\text{наступний рік (вибірка)}}{\text{попередній рік (вибірка)}} \times 100 \% \quad (2.5)$$

3. темп приросту:

$$\frac{\text{наступний рік (вибірка)} - \text{попередній рік (вибірка)}}{\text{попередній рік (вибірка)}} \times 100 \% \quad (2.6)$$

Найбільш ефективним методом для досягнення поставленої мети у нашому дослідженні був метод вирівнювання динамічного ряду за параболою першого порядку [17,60].

Аналогічне вирівнювання є найбільш повним способом знаходження загальної закономірності у розвитку того чи іншого явища.

При цьому способі середню лінію розвитку, яка характеризує загальну закономірність, визначають шляхом побудови відповідних аналітичних рівнянь: "прямої лінії", "параболи", "гіперболи" тощо.

"Пряму лінію" визначали за формулою (2.7):

(2.7)

$$\bar{y}_t = a_0 + a_1 \cdot t$$

де: $\bar{y}_t$ - вирівняне значення ряду;

t - порядкові номери часових періодів;

a_0 та a_1 - параметри прямої, що вишукуються, тобто "початковий рівень" та "щорічний приріст", відповідно.

Для пошуку невідомих параметрів рівняння (a_0 та a_1) необхідно вирішити, згідно до способу найменших квадратів, систему нормальних рівнянь(2.8):

(2.8)

$$\begin{cases} \sum y = n \cdot a_0 + a_1 \cdot \sum t \\ \sum y \cdot t = a_0 \cdot \sum t + a_1 \cdot \sum t^2 \end{cases}$$

де y - фактичні рівні ряду динаміки;

n - число років.

Для спрощення розрахунків у рядах динаміки [58], величинам t надають значення, які при складанні дорівнюють нулю, тобто $\sum t = 0$.

Якщо динамічний ряд має парне число членів, наприклад, $n=10$, то t позначають наступним чином (табл. 2.2).

Якщо ж динамічний ряд має непарне число членів, наприклад, $n=5$, то t позначають по іншому.

Таблиця 2.2

Параметри динамічного ряду з парним числом членів

РОКИ	y в %	t	t ²	y · t	$\bar{y}_t$
1950	45,4	- 9	81	- 408,6	24,1
1960	11,0	- 7	49	- 77,0	23,5
1970	15,7	- 5	25	-78,5	22,9
1980	20,2	- 3	9	-60,6	22,3
1990	15,2	- 1	1	-15,2	21,7
1991	16,7	+ 1	1	16,7	21,1
1992	25,2	+ 3	9	75,6	20,5
1993	20,6	+ 5	25	103	19,9
1994	27,7	+ 7	49	193	19,3
1995	16,2	+ 9	81	145,8	18,7
n=10	$\Sigma_y = 213,9$	$\Sigma_t = 0$	$\Sigma_t^2 = 330$	$\Sigma_{y \cdot t} = - 105,8$	$\Sigma \bar{y}_t = 214,0$

Таким чином, і в тому і в іншому випадку $\Sigma_t = 0$. Тоді система рівнянь набуває вигляду(2.9):

(2.9)

$$\begin{cases} \Sigma_y = n \cdot a_0 \\ \Sigma_{y \cdot t} = a_1 \cdot \Sigma_t^2 \end{cases}$$

З першого рівняння:

(2.10)

$$a_0 = \frac{\Sigma_y}{n};$$

а з другого:

(2.11)

$$a_1 = \frac{\Sigma_{y \cdot t}}{\Sigma_t^2};$$

Як приклад використання способу наводимо порядок вирівнювання частоти "ерозії" у різні роки без врахування віку хворих (див. табл. 2.2).

(2.10)

$$a_0 = \frac{\sum y}{n} = \frac{213,9}{10} = 21,4$$

(2.11)

$$a_1 = \frac{\sum y \cdot t}{\sum t^2} = \frac{-105,8}{330} = -0,3;$$

Підставляючи у рівняння(2.7) значення t для кожної річної вибірки (2.12) знаходимо вирівняні рівні ряду динаміки (див. табл. 2.2).

(2.12)

$$\bar{y}_t = a_0 + a_1 \cdot t;$$

$$\bar{y}_t = 21,4 + (-0,3 \cdot t)$$

Якщо розрахунки вірні, то $\sum y = \sum \bar{y}_t$. У нашому прикладі $\sum y = 213,9$; а $\sum \bar{y}_t = 214,0$.

2.2. Матеріал та методи морфологічного дослідження

Матеріалом морфологічного дослідження були уразові шийки, взяті від трупів жінок різного віку: від одного до п'яти років - десять шийок, від 16 до 55 - десять; та від 56 до 80 років також десять препаратів.

Крім того, п'ять уразових жінок були отримані у Чернівецькому обласному патологоанатомічному Бюро (зав. - лікар В.І.Заморняк) після їх видалення, з тих чи інших причин, під час або невдовзі після пологів.

Уразові шийки, взяті від трупів та з оперативно видаленого уразу для гістологічного та гістохімічного досліджень фіксували у 10% нейтральному

розчині формаліну. Потім шматочки органів промивали проточною водопровідною водою протягом однієї доби.

Зневоднення препаратів виконували шляхом проведення їх через батарею етилового спирту наростаючої концентрації, починаючи з 60% водного розчину до "абсолютного" спирту включно. Перебування препаратів у кожному розчині спирту колиалося від 24 до 48 годин.

Просочування шматочків тканини парафіном проводили за загальноприйнятою методикою. У якості перехідного середовища від "абсолютного" спирту до парафіну використовували хлороформ.

З парафінових блоків тканини готували серії гістотопографічних зрізів [20] товщиною 5-6 мкм. Дослідження уразової шийки проводили у трьох взаємно перпендикулярних площинах (сагітальній, фронтальній та горизонтальній), що дало можливість вивчити не тільки будову окремих структур але й їх гістотопографію.

Вивчення препаратів здійснювали за допомогою мікроскопу МБД-6.

Для дослідження уразової шийки у даній роботі використали наступний комплекс гістологічних (гематоксилин-еозин, "трихром" або забарвлення "азаном" за Н.З.Слінченко-Mallory [162]) та гістохімічних методів.

Колагенові волокна вивчали за допомогою забарвлення за van Gieson [114], еластичні - за Weigert [223] та Unna [221], ретикулінові волокна та базальні мембрани - методом імпрегнації сріблом за Gomori [118, 187].

Забарвлення за ван Гізоном розцінювали як показник стану третинних та четвертинних фібрилярних агрегатів колагену. Різний ступінь ослаблення фуксинофілії колагенових волокон - аж до набування ними пікринофілії, свідчить про різну глибину порушень надмолекулярної інтеграції останніх.

У протилежність вказаному, посилення забарвлення фуксином розглядали як показник формування асоціацій надмолекулярних утворень колагену та збільшення ковалентних зв'язків.

Метод Гоморі дозволив виявити та вивчити стан спеціалізованої форми позаклітинного матриксу, що містить колаген особливого типу. Це базальні мембрани та аргірофільні волокна. Вказані структури забезпечують бар'єрнотрофічну функцію сполучної тканини.

В основі методу імпрегнації лежить явище відновлення аміачного срібла альдегідними групами, що утворюються при окисненні тканини.

Для виявлення глікозаміногліканів (ГАГ), або кислих мукополісахаридів (КМПС) за номенклатурою Meyer [170], та нейтральних мукополісахаридів (НМПС), які входять до складу основної речовини сполучної тканини, ми використали наступний комплекс гістохімічних методів.

Нейтральні мукополісахариди (НМПС) виявляли за McManus [169] методом Шифф-йодна кислота (реакція ШЙК або PAS).

Контрольні зрізи попередньо піддавали ацетилюванню за Lillie [111, 159]. При цьому відбувається блокування 1,2-глікольних груп і їх подальше окислення періодною кислотою стає неможливим.

Для виявлення глікозаміногліканів (ГАГ) у даній роботі застосовували метод Hale [127,208] (забарвлення альціановим блакитним) та реакцію метахромазії з толуїдиновим синім (ТС) при різних значеннях рН (1,0; 3,0; 4,0; 4,5; 5,8) за Kramer-Windrum [152].

Реакція ГАГ з толуїдиновим синім є одним з найбільш розповсюджених та достовірних гістохімічних методів визначення ГАГ і заснована на здатності глікозаміногліканів, особливо сульфатованих, змінювати колір барвника з блакитного на червоний - тобто давати метахромазію [25].

На підставі даних спектрофотометричного дослідження Romhany [201] дійшов висновку, що метахромазія зумовлена утворенням на комплексах ГАГ димерних та полімерних молекулярних агрегатів барвника. При цьому мономери альфа-форми забарвлені у синій колір (ортохромазія), димери і тримери - у фіолетовий (бета-метахромазія), а полімерні форми - у червоний (гама-метахромазія).

При інтерпретації результатів реакції метакромазії враховували дані В.В.Виноградова [13], про те, що при рН=4,5-5,8 метакромазію з толуїдиновим синім дають мукополісахариди типу хондроїтин-сірчанних кислот (ХСК) А,В,С; при рН=1 - гепарин; при рН=4 - реагують гіалуронові кислоти (ГК); при рН=3 - метакромазію виказують сіалові кислоти (СК) (табл. 2.3).

Таблиця 2.3

**Схема ідентифікації мукополісахаридів
за допомогою гістохімічних методів**

РЕЧОВИНА → МЕТОДИ ↓	Гліко- ген	1,2- гліко- льні групи	Гіалу- ронова к-та	ХСК А,С	ХСК В	Гепарин	СК
ШЙК-реакція	+	+	0	0	0	0	+
ШЙК-реакція + амілаза слини	-	+	0	0	0	0	+
Метахромазія (ТС, рН=1)	0	0	-	-	-	+	-
Метахромазія (ТС, рН=3)	0	0	-	-	-	-	+
Метахромазія ТС, рН=4)	0	0	+	-	-	-	-
Метахромазія (ТС, рН=4.5)	0	0	-	+	-	-	-
Метахромазія (ТС, рН=5,8)	0	0	-	-	+	-	-
Метахромазія (тестикулярна гіалуронідаза + ТС, рН=1-5.8)	0	0	-	-	+	+	-
Метахромазія (стрептококова гіалуронідаза + ТС, рН=1-5.8)	0	0	-	+	+	+	+
ШЙК-реакція (ацетилювання)	-	-	0	0	0	0	-
Метахромазія (метилування + ТС, рН=1-5.8)	0	0	-	-	-	-	-
Метахромазія (деметилування + ТС, рН=1-5.8)	0	0	+	+	+	-	-
Метахромазія (сульфатування + ТС, рН=1-5.8)	0	0	+	++	++	++	+

Одночасне гістохімічне визначення кислих та нейтральних мукополісахаридів здійснювали шляхом поєднання методів Hale та ШЙК-реакції, що було вперше запропоновано Ritter і Oleson [198].

Для групового розподілу ГАГ на сульфатовані і нессульфатовані використовували реакції метилювання та деметилювання [158]. Останні дозволяють [13] диференціювати сульфатні групи від карбоксильних, оскільки після деметилювання карбоксильні групи залишаються у препараті, тоді як сульфатні - зникають.

Незворотнє блокування при метилюванні метакроматично забарвлених субстанцій дозволяє віднести їх до сульфатованих форм КМПС [13]. Метахроматичні субстрати, забарвлення яких блокується метилюванням і відновлюється після деметилювання, відносять до ГК та ХСК.

Принцип сульфатування ґрунтується на тому, що при обробці препарату концентрованою сірчаною кислотою ГАГ, які не давали до цього реакції метакромазії, стають метакроматичними. Тобто посилення метакромазії після сульфатування зрізів вказує на наявність у тканинах попередників КМПС, які утворюють у процесі реакції сульфатовані ефіри - сполуки, подібні за властивостями до природних сульфатованих КМПС. Сульфатування зрізів проводили за методикою, запропонованою Kramer-Windrum [152].

Для внутрішньогрупової ідентифікації окремих представників ГАГ зрізи інкубували у тестикулярній та стрептококовій гіалуронідазах на фізіологічному розчині при температурі 37°C. Розчин тестикулярної гіалуронідази застосовували у концентрації 8 мг на 1 мл ізотонічного розчину NaCl. Стрептококову гіалуронідазу розчиняли відповідно до інструкції для препарату.

Ідентифікація окремих представників ГАГ ґрунтується на специфічній дії гіалуронідаз різного походження. Тестикулярна гіалуронідаза не деполімеризує ХСК А та В, але розщеплює ГК і ХСК С та гепарин, тоді як бактеріальна деполімеризує тільки ГК.

Однак до оцінки результатів ферментного контролю слід відноситися обережно, враховуючи при цьому інші контрольні тести, так як деякі штами стрептококів можуть виробляти не один, а декілька видів гіалуронідаз, здатних розщеплювати також ХСК А та С [13].

Для оцінки інтенсивності кольорової гістохімічної реакції на КМПС та НМПС (1,2-глікольні групи) застосовували умовну шкалу.

Для КМПС: /+/ - незначна кількість (дуже слабкі ознаки метахромазії), /++/ - мала кількість (метахромазія слабкої інтенсивності), /+++/ - помірна кількість (метахромазія середньої інтенсивності), /++++/ - досить велика кількість (метахромазія різко інтенсивна). За якістю розрізняли бетаметахромазію (фіолетову) та гама-метахромазію (червону).

Для 1,2-глікольних груп: /+/ - незначна кількість (ШЙК-реакція погано виражена), /++/ - мала кількість (ШЙК-реакція слабка), /+++/ - помірна кількість (ШЙК-реакція середньої інтенсивності), /++++/ - досить велика кількість (ШЙК-реакція різко позитивна).

Крім перерахованого, гістотопографічні препарати уразової шийки, забарвлені різними методами, досліджували в променях поляризованого світла.

ВЛАСНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

РОЗДІЛ 3

ПАТОМОРФОЗ ХВОРОБ УРАЗОВОЇ ШИЙКИ ЗА ПОВОЄННИЙ ПЕРІОД (1946-1995 рр.)

Аналіз патоморфозу окремих хвороб уразової шийки спорадично проводився різними авторами, в основному закордонними, у різних країнах, за різні періоди і з різною метою (див. огляд літератури).

Наше дослідження переслідувало мету вивчення пато- та нозоморфозу [53] усіх хвороб уразової шийки у комплексі на протязі тривалого періоду.

Крім того, враховуючи актуальність подій десятирічної давності пов'язаних з Чорнобильською аварією для України і зокрема для мешканців Чернівецької області, що також зазнала радіонуклідного забруднення, перед нами постала ще одна мета - окремо дослідити віддалені наслідки цієї аварії на перебіг хвороб уразової шийки.

Особливістю методичного підходу проведеного дослідження був клініко-морфологічний аналіз хвороб уразової шийки, що пов'язане з унікальними властивостями використаного нами матеріалу в аспекті достовірності рівня (морфологічний) діагностики.

Аналізу був підданий біопсійний матеріал гістопатологічного відділення Чернівецького обласного онкологічного диспансеру. Той факт, що з півстолітнього періоду, взятого для аналізу, майже 40 років біопсійні дослідження виконувалися одним і тим же висококваліфікованим спеціалістом-гістопатологом (лікар С.М.Клейман), майже виключає вплив суб'єктивного фактору на діагностику.

Дослідження проведено методом вибіркового аналізу репрезентативних груп з періодом у 10 років, а починаючи з 1990 року - методом безперервного

спостереження. Загальний обсяг дослідженого матеріалу склав 4323 клінічних випадки.

Аналіз патоморфозу хвороб уразової шийки переслідував наступні завдання:

Встановити частоту розподілу тих чи інших нозологічних форм або їх груп (див. розділ 2) у різні роки за період часу, що аналізується.

Виявити частоту розподілу тієї чи іншої хвороби уразової шийки у різних вікових групах жінок за повоєнний період.

Показати віковий профіль пацієнток з тією чи іншою нозологічною формою в окремих вибірках.

Вивчити закономірності клініко-анатомічних кореляцій (нозоморфозу) в різні періоди часу для різних нозологічних форм та різних вікових груп хворих.

Окремо проаналізувати ситуацію, що склалася у віддалений післячорнобильський період.

3.1. Гінекологічна ерозія

Коливання частоти випадків ерозії в біопсійному матеріалі має вигляд синусоїди з періодами зростання [1950 ($45,4 \pm 2,7\%$), 1980 ($20,2 \pm 1,6\%$), 1992 ($25,2 \pm 2,2\%$), 1994 ($27,7 \pm 2,1\%$) pp.] та зниження [1960 ($11,0 \pm 1,5\%$), 1990 ($15,2 \pm 1,7\%$), 1995 ($16,2 \pm 1,6\%$) pp.] ($p < 0,05$) (рис. 3.1).

Якщо ж зважити на те, що до 1960 року біопсійну діагностику здійснювали недостатньо кваліфіковані спеціалісти, то загальна тенденція до збільшення (рис.3.3) в епідеміології ерозії буде дещо відмінною від формально виведеної математично (зниження), якщо враховувати дані 1950 року (рис.3.2;3.3). Тобто відбувається постійне хвильоподібне поступове зростання цієї нозології, починаючи з 1960 року (див. рис.3.1;3.3)

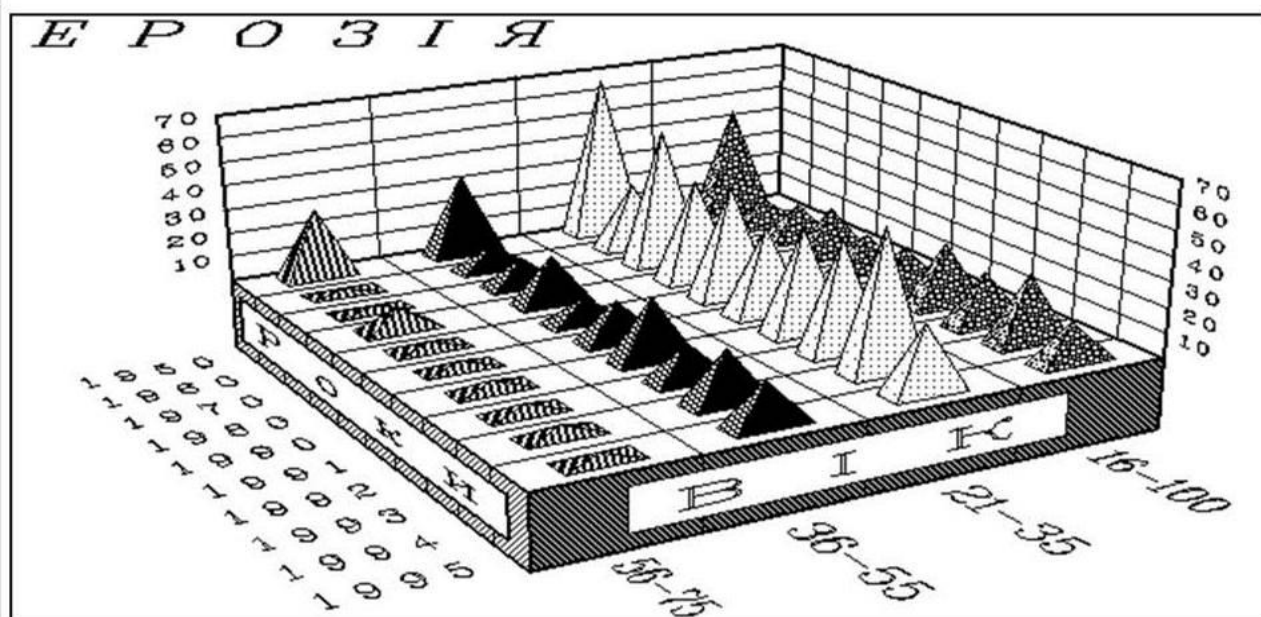


Рис. 3.1. Хвилюподібне зростання частоти ерозій у всіх вікових групах, починаючи з 1960 року.

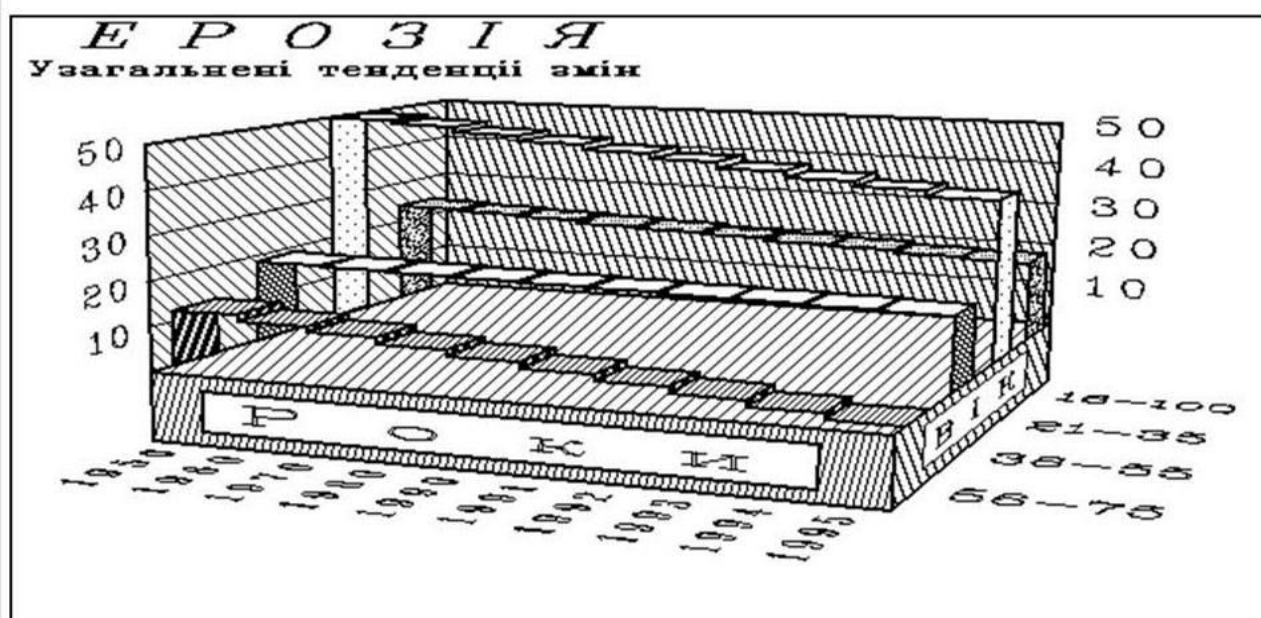


Рис. 3.2. Узагальнені тенденції змін вказують як на поступове зниження частоти ерозій на протязі всього часу спостереження, так і по мірі постаріння контингенту хворих.

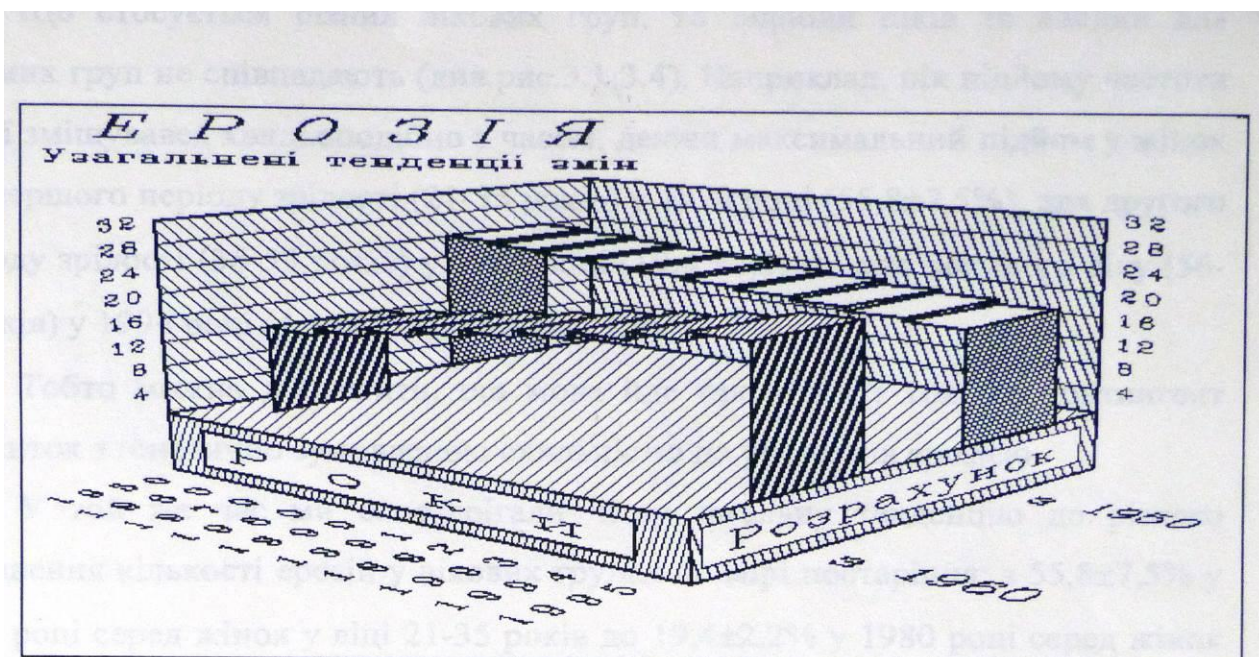


Рис.3.3. Вплив гіпердіагностики ерозій у 1950 році (недостатня кваліфікація лікаря-гістопатолога) на узагальнену тенденцію частоти хвороби: формалізовано математично-зменшення (з 1950 року), реально аналітично-збільшення (з 1960 року).

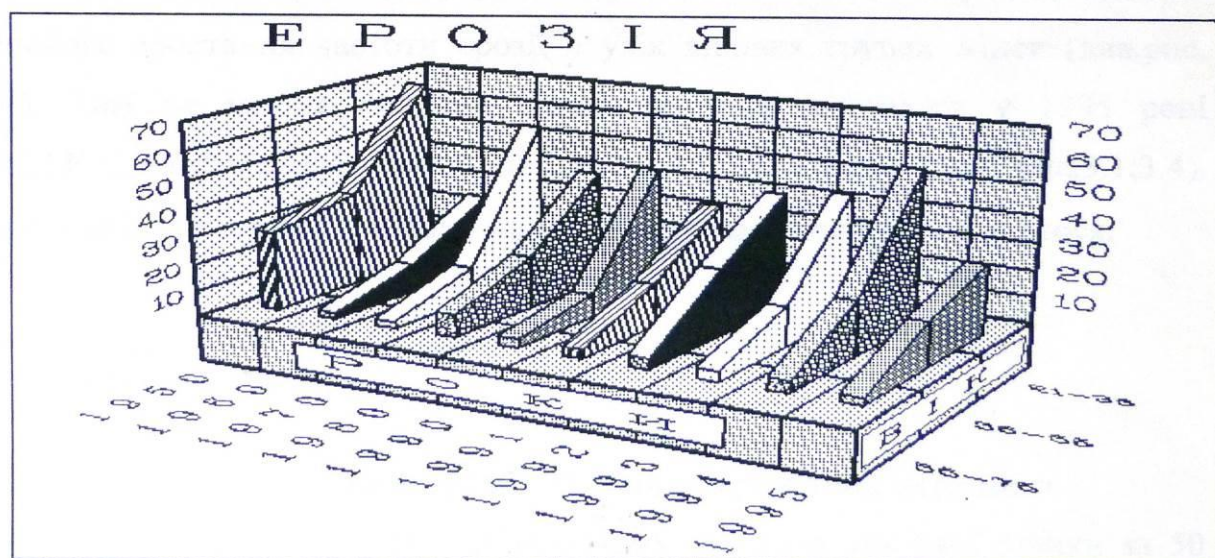


Рис. 3.4. Чітка тенденція до різкого зниження частоти ерозій з віком. Хвилюподібне зміщення піків у вікових групах по мірі постаріння жінок з періодом 10-15 років (див.текст). Збільшення кількості патології в усіх вікових групах з 1991 по 1994 рік.

Що стосується різних вікових груп, то періоди піків та впадин для окремих груп не співпадають (див.рис.3.1;3.4). Наприклад, пік підйому частоти ерозії зміщувався хвилюподібно з часом, даючи максимальний підйом у жінок для першого періоду зрілості (21-35 років) у 1970 році ($55,8 \pm 7,5\%$), для другого періоду зрілості (36-55 років) у 1980 році ($19,4 \pm 2,2\%$) і для похилого віку (56-75 років) у 1994 році ($4,3 \pm 2,1\%$) (див. рис.3.4).

Тобто можна допустити, що мова йде про один і той же контингент пацієнток з генетично зумовленою схильністю до ураження ерозією.

У той же час ми спостерігали чітку загальну тенденцію до різкого зменшення кількості ерозій у вікових групах по мірі постаріння: з $55,8 \pm 7,5\%$ у 1970 році серед жінок у віці 21-35 років до $19,4 \pm 2,2\%$ у 1980 році серед жінок віком 36-55 років та $4,3 \pm 2,1\%$ у 1994 році серед жінок 56-75-літніх ($p < 0,05$) (див. рис.3.2;3.4).

Це підтверджує відомий факт про те, що вказана патологія (ерозія) має чітку залежність від гормонального впливу.

Цікаво, що після 1990 року ($15,2 \pm 1,7\%$) відмічено загальну тенденцію до поступового зростання частоти ерозії в усіх вікових групах жінок (див.рис. 3.1;3.4). Тим не менше, вказана тенденція різко змінилася у 1995 році ($16,2 \pm 1,6\%$), знову повернувшись до величини 1990 року (див. рис.3.1;3.4). Пояснити вказану ситуацію відомими нам факторами поки що не вдалося.

3.2. Запальні процеси

Сюди віднесені справжні ерозії, гострий та хронічний цервіцити.

Загальна тенденція динаміки запальних процесів уразової шийки за 50 років вказує на зниження їх частоти з $10,3 \pm 1,6\%$ (1950 р.) до $4,6 \pm 0,9\%$ (1995 р.), ($p < 0,05$) (рис.3.5).

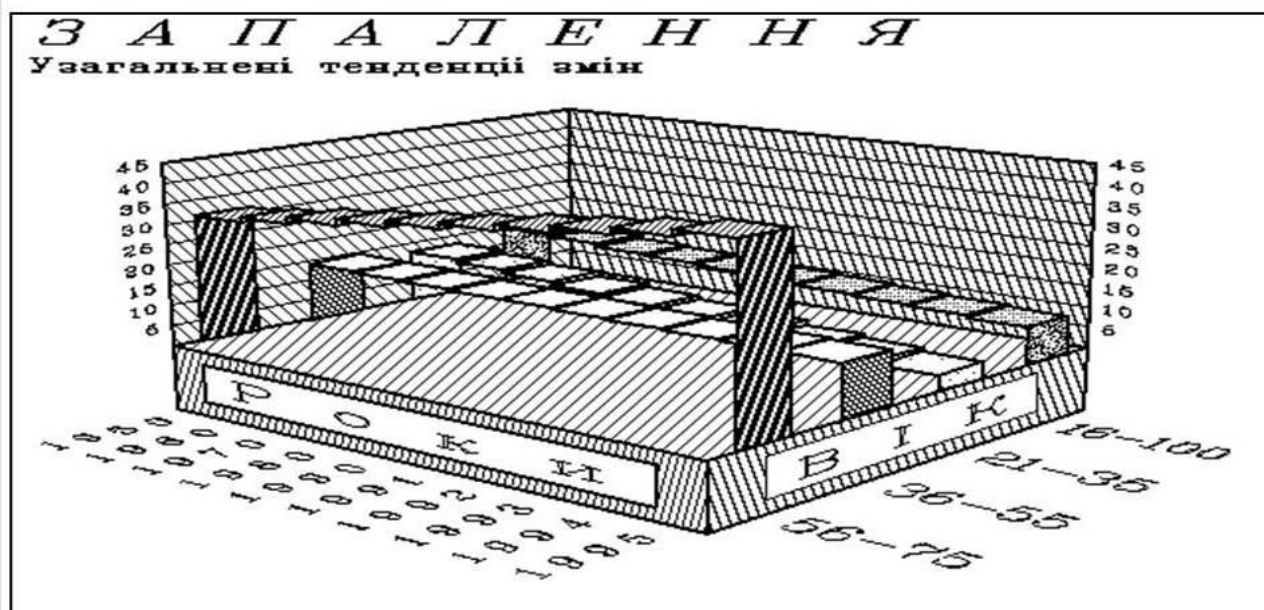


Рис. 3.5. Загальна тенденція до зниження частоти запалень уразової шийки контрастує з їх збільшенням у жінок похилого віку.

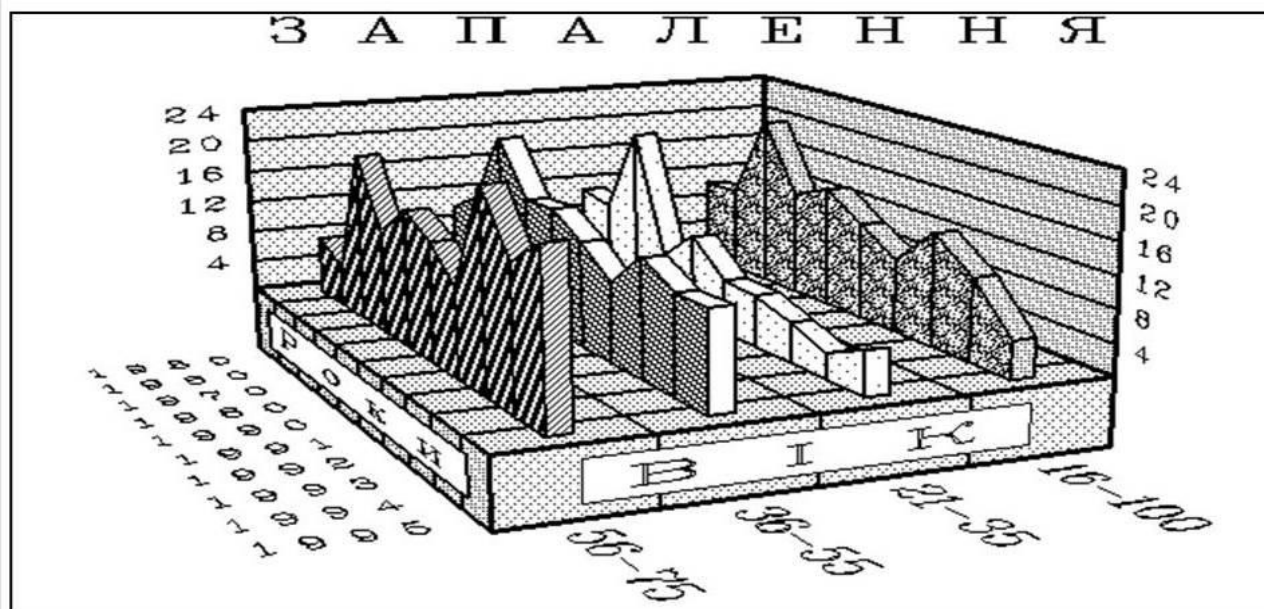


Рис. 3.6. Чітке пікоподібне зростання частоти запальних процесів в усіх вікових групах жінок у періоди епідемічного поширення інфекцій. Протилежно направлені тенденції патоморфозу цервіцитів у молодих (зменшення) та жінок похилого віку (зростання).

Тим не менше, відмічені піки зростання у 1970 (до $21,2 \pm 2,2\%$) та 1990, 1993 роках ($14,9 \pm 1,6\%$) (рис.3.6).

Що стосується частоти запальних процесів у різних вікових групах, то вона співпадає, в основному, з вищевказаною загальною тенденцією (див. рис.3.5).

Виключенням є ситуація у жінок похилого віку (65-75 років) коли на протязі всього періоду спостереження відмічають тенденцію до зростання частоти запальних процесів (див. рис.3.5).

Вказане пов'язане, можливо, із зростанням культурно-освітнього рівня та онконастороженості населення похилого віку, що, звичайно, позитивно впливає на виявляємість хвороби.

Цікавим є співвідношення між різними віковими групами хворих у різні періоди часу (рис.3.7). Так, у 1950 та 1970 роках запальні процеси спостерігали у жінок різного віку приблизно з однаковою частотою. Крім того, це були періоди найбільшого підйому частоти запальних процесів (піки) (див. рис.3.6;3.7).

Вказане можна пояснити лише несприятливою інфекційною епідеміологічною ситуацією у ці роки.

У періоди зниження частоти запальних процесів (1960 ($10,5 \pm 1,4\%$), 1980 ($13,0 \pm 1,4\%$)) останнє відбувалося, головним чином, за рахунок молодих жінок (21-35 років), що безперечно вказує на більш сприятливу інфекційну епідеміологічну ситуацію у ці періоди (див. рис.3.6;3.7).

Значне переважання жінок похилого віку (56-75 років) у групі "Запальні процеси" у період з 1990 по 1995 рік (див. рис.3.5;3.6;3.7) зумовлено, з нашої точки зору, специфікою контингенту хворих онкологічного диспансеру та існуючим порядком їх обстеження, пов'язаним з Чорнобильською аварією. Крім того, при відсутності бактеріологічного контролю, морфологічне поняття "цervіцит" не слід розцінювати тільки як інфекційний процес.

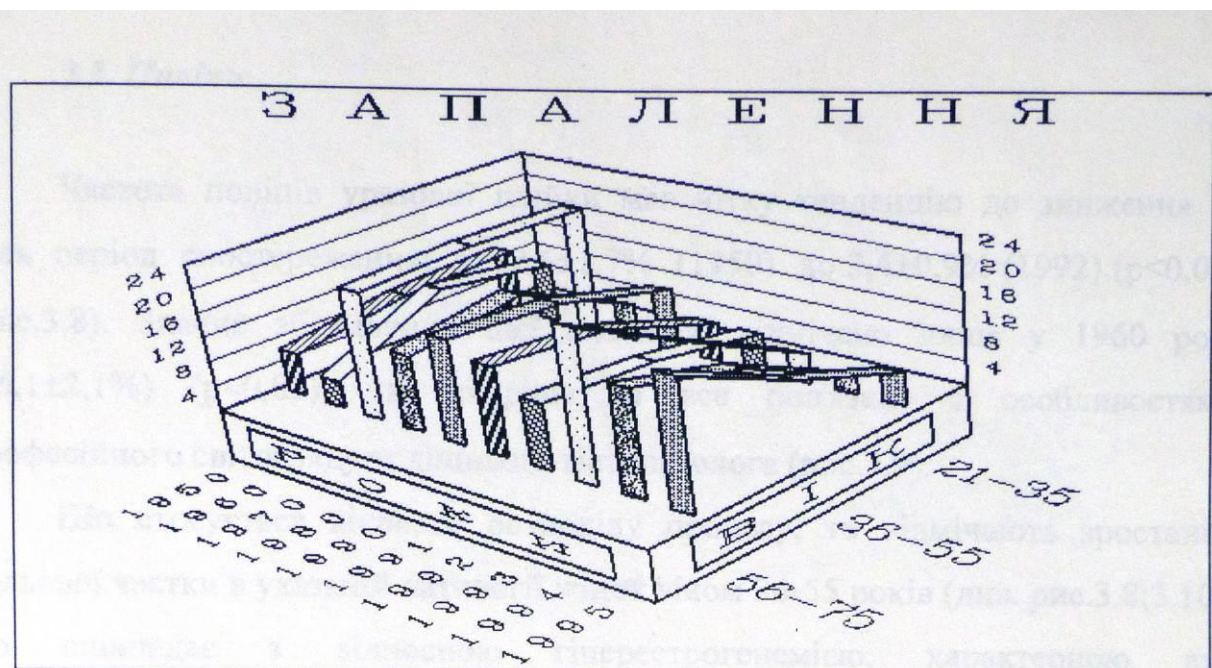


Рис. 3.7. Наростання частоти запальних процесів по мірі постаріння жінок за виключенням років, коли спостерігали піки хвороби вірогідно пов'язані зі спалахами генітальних інфекцій (1950 та 1970 роки).

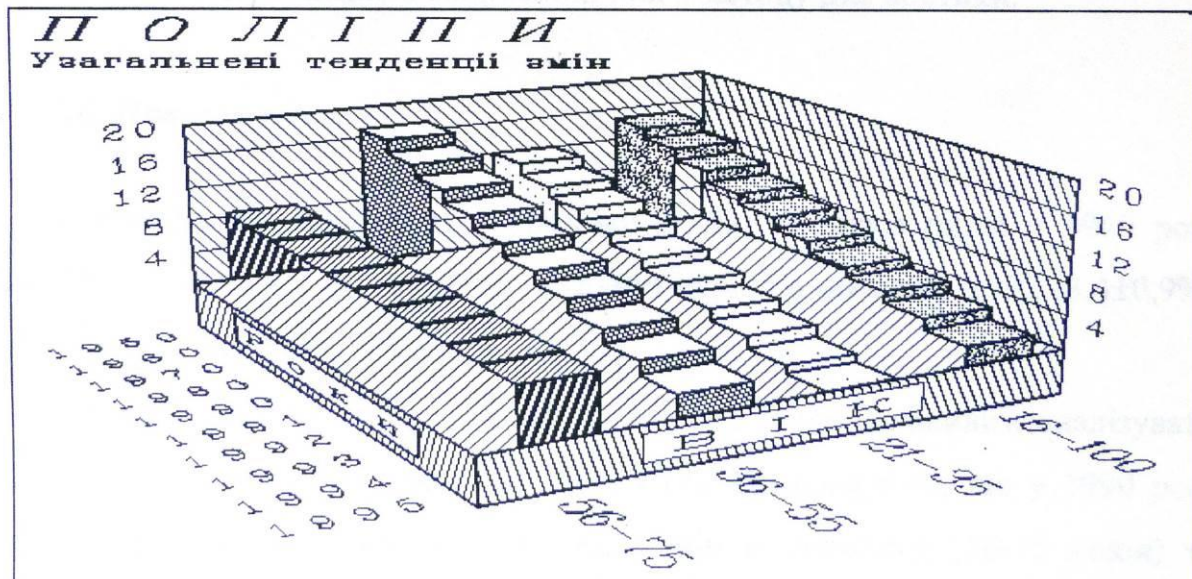


Рис. 3.8. Чітка тенденція до зниження частоти поліпів у молодих та відносна стабільність їх у жінок похилого віку.

3.3. Поліпи

Частота поліпів уразової шийки має чітку тенденцію до зниження за весь період спостереження: з $12,6 \pm 1,7\%$ (1950) до $3,4 \pm 0,9\%$ (1992) ($p < 0,05$) (рис.3.8). Значне збільшення цієї нозології відмічено лише у 1960 році ($26,1 \pm 2,1\%$) ($p < 0,05$), що скоріше за все пов'язане з особливостями професійного світогляду тодішнього гістопатолога (рис.3.9).

Що стосується вікового розподілу процесу, то відмічають зростання дольової частки в указаній патології жінок віком 36-55 років (див. рис.3.8;3.10), що співпадає з відносною гіперестрогенемією, характерною для передклімактеричного та раннього клімактеричного періодів.

Відносне зростання числа поліпів у 1995 році ($5,7 \pm 0,9\%$) відбулося за рахунок жінок похилого віку (56-75 років) (див. рис.3.9;3.10), що теж, очевидно, зумовлено існуючим порядком відбору та обстеження контингентів хворих вказаного віку і переоцінкою мікроскопічного методу діагностики.

3.4. Папіломатоз

З'ясовано, що папіломатоз уразової шийки з'явився лише у 1960 році ($0,2 \pm 0,2\%$) і дав різке зростання за останній період з піками у 1992 ($3,4 \pm 0,9\%$) та 1995 ($2,9 \pm 0,7\%$) ($p < 0,05$) (рис.3.11;3.12).

Вказану патологію статистично достовірно стало можливим аналізувати починаючи тільки з 1990 року (див. рис.3.12). Цікавим є те, що у 1990 році серед хворих на папіломатоз переважали жінки похилого (56-75 років) та зрілого віку (36-55 р.) і повністю відсутні молоді жінки (21-35 років) (див.рис. 3.12).

Починаючи з 1991 року переважно хворіли жінки молодого (21-35 років) та частково середнього віку (рис.3.12).

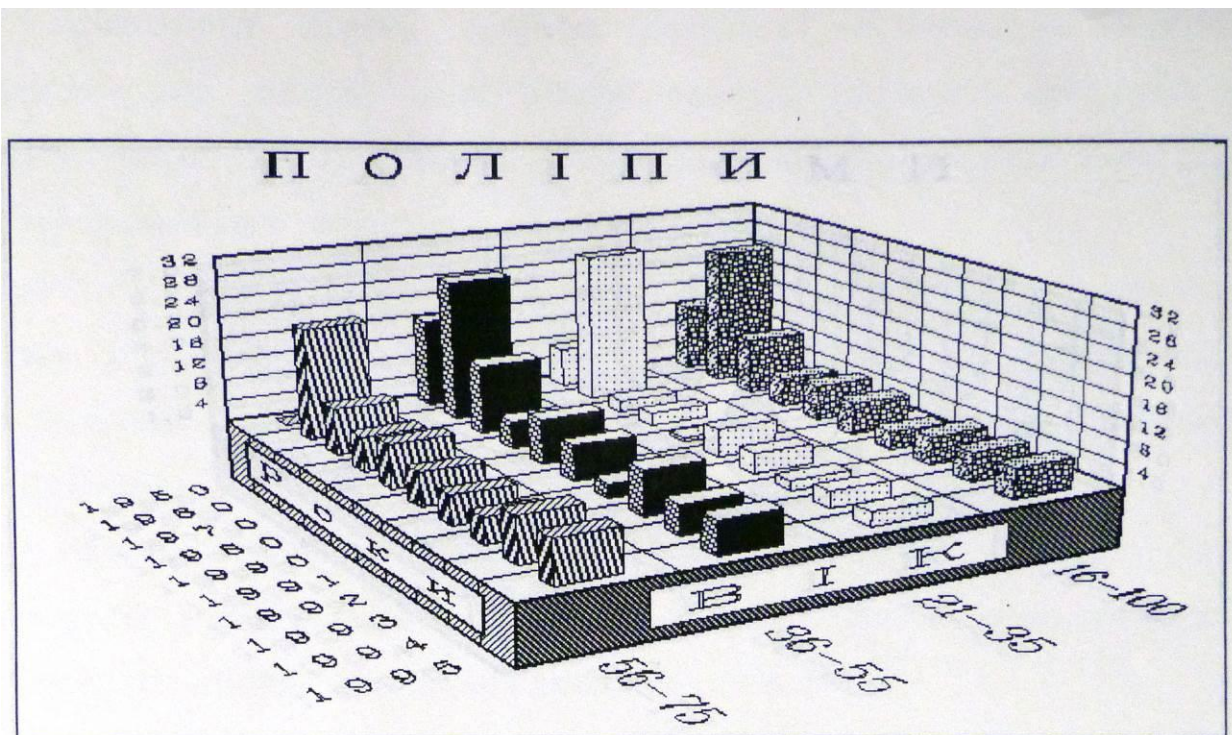


Рис. 3.9. Високі піки частоти діагнозу "поліп" серед жінок усіх вікових груп у 50 - 60-х роках зумовлені недостатньою кваліфікацією гістопатолога.

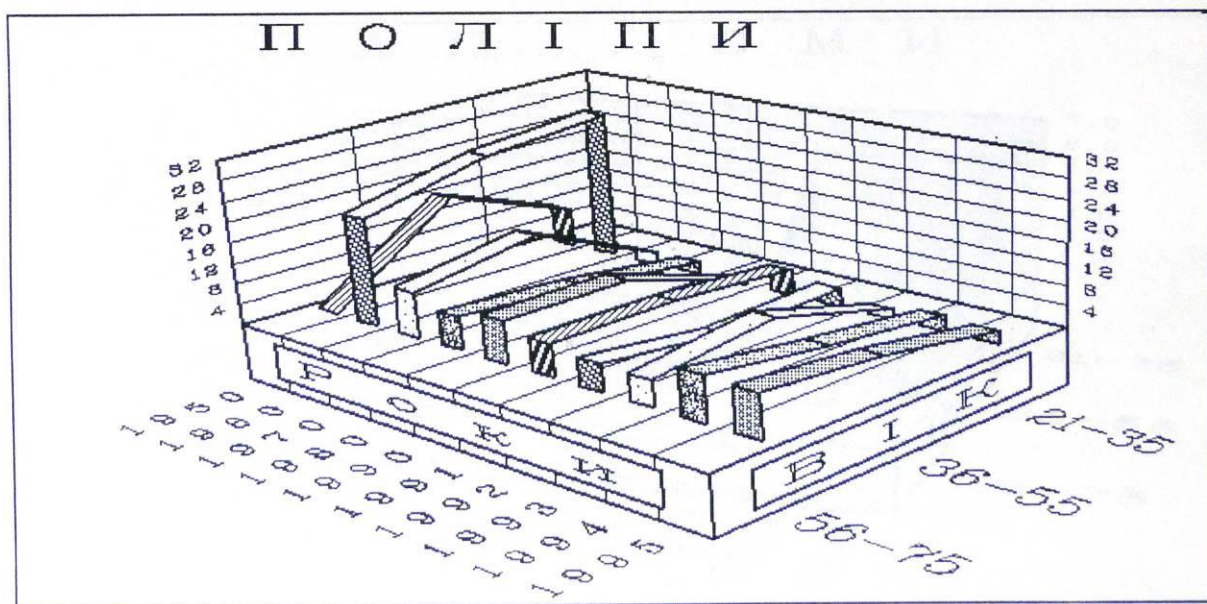


Рис. 3.10. Зміщення піку захворюваності жінок з періоду зрілості до похилого у 1994-1995 роках.

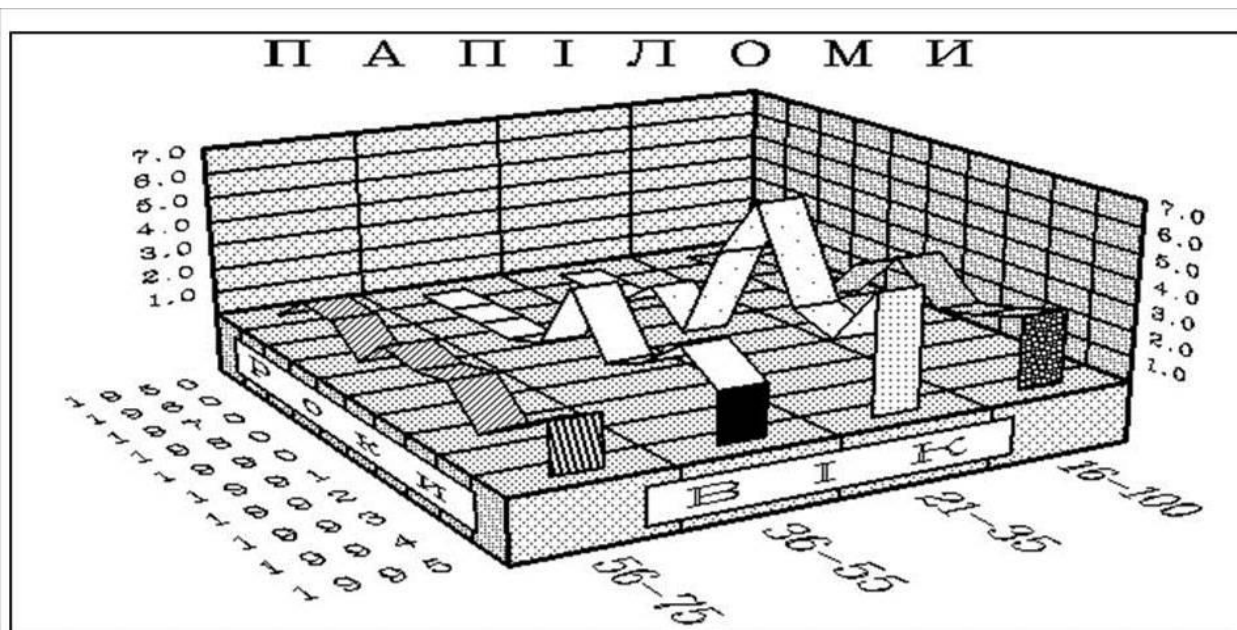


Рис. 3.11. Спалах папіломатозу, що розпочався у 1990 році має тенденцію до хвилюподібного розповсюдження та "омоложення". Піки хвороби у різних вікових групах не співпадають у часі.

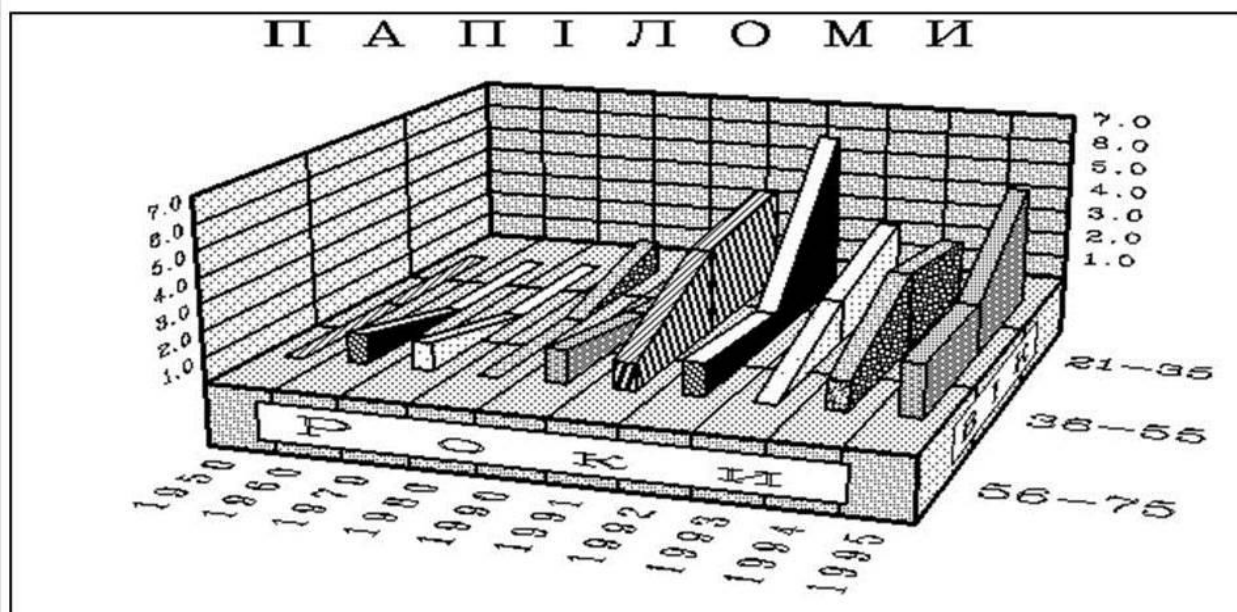


Рис. 3.12. Різке наростання та значне "омоложення" спалаху папіломатозу, що розгорнувся у 1990-1995 роках.

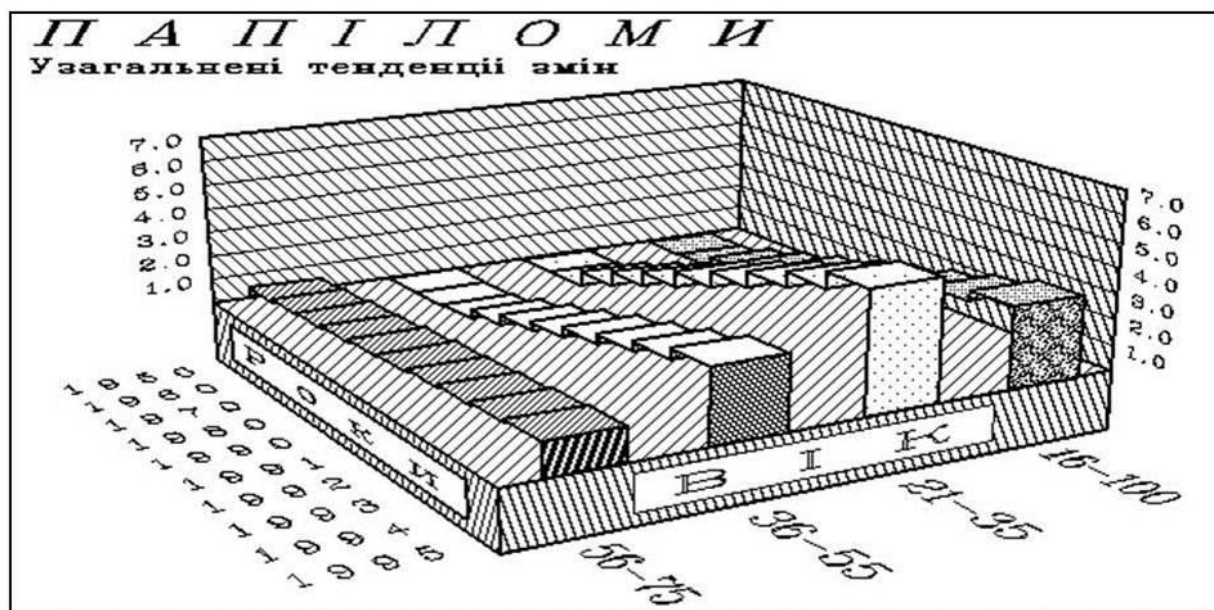


Рис. 3.13. Математично підтверджена тенденція до зростання частоти та "омоложення" папіломатозу у період 1990-1995 років.

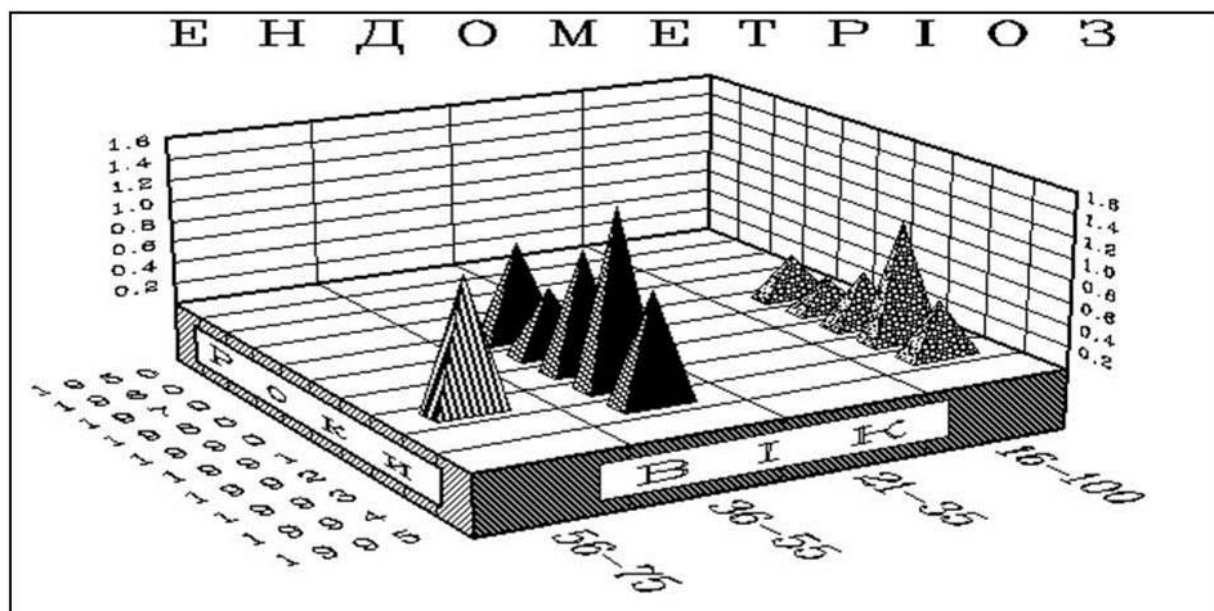


Рис. 3.14. Кількісна характеристика спалаху ендометріозу у групі жінок зрілого періоду вказує на його раптовий початок і кінець та хвилюподібний перебіг з піком у 1993 році.

Враховуючи вірусну етіологію більшості випадків папіломатозу, отримані дані свідчать про спалах епідемії статевого папіломатозу. Розповсюдження вірусу розпочалося 10-20 років тому (враховуючи відомі дані щодо інкубаційного періоду).

Аналізуючи швидку тенденцію до омолодження (див. рис.3.12;3.13) контингенту хворих та скорочення інкубаційного періоду, слід зробити висновок не тільки про значно раніший початок статевого життя дівчатами за останні 15-20 років, але й про підвищення вірулентності самої інфекції.

Наявність періодичних коливань частоти папіломатозу та неспівпадіння її по роках у різних вікових групах (див. рис.3.11) зумовлено, очевидно, епідеміологічними особливостями самої вірусної інфекції.

3.5. Ендометріоз

Перші випадки біопсійної діагностики ендометріозу уразової шийки припадали на 1990 рік, коли він склав $0,4 \pm 0,2\%$ всіх біопсій шийки (рис.3.14; 3.15). Пік захворювання прийшовся на 1993 рік ($1,1 \pm 0,4\%$) (див.рис.3.14). У 1995 році, як не дивно, не було жодного випадку ендометріозу серед 562 зроблених за цей рік біопсійних досліджень уразової шийки ($p < 0,05$) (рис.3.14;3.15).

Надзвичайно цікавим є те, що по віковому розподілу майже усі випадки хвороби стосуються жінок другого періоду зрілості (36-55 років) (рис. 3.16). Тобто у групі жінок, де вірогідність доброякісного метастазування ендометрію є найбільш певною у зв'язку з перенесеними штучними абортами, менструаціями, пологами, хірургічними маніпуляціями тощо.

З іншого боку, як відомо, важливе значення у розвитку ендометріозу відіграє локальна та загальна імуносупресія. Остання, можливо, якимось чином пов'язана з наслідками чорнобильської аварії, чим і можна пояснити таку незвичну ситуацію у патоморфозі ендометріозу.

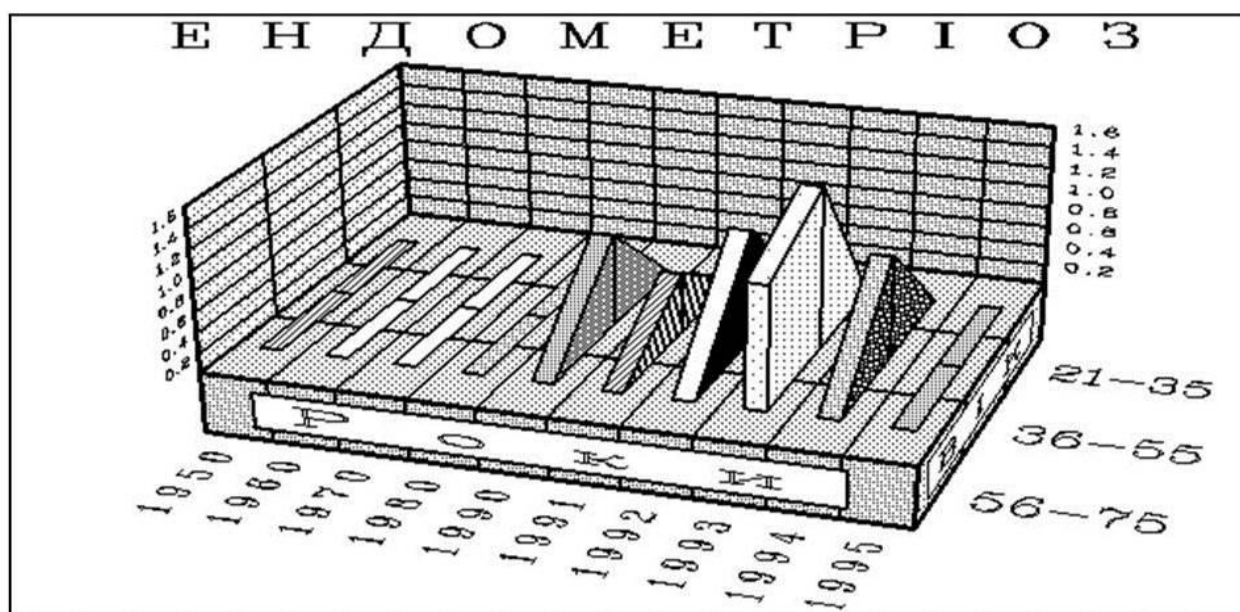


Рис. 3.15. Віковий розподіл жінок під час спалаху ендометріозу, який мав місце у 1990-1994 роках та був зумовлений, вірогідно, імуносупресією.

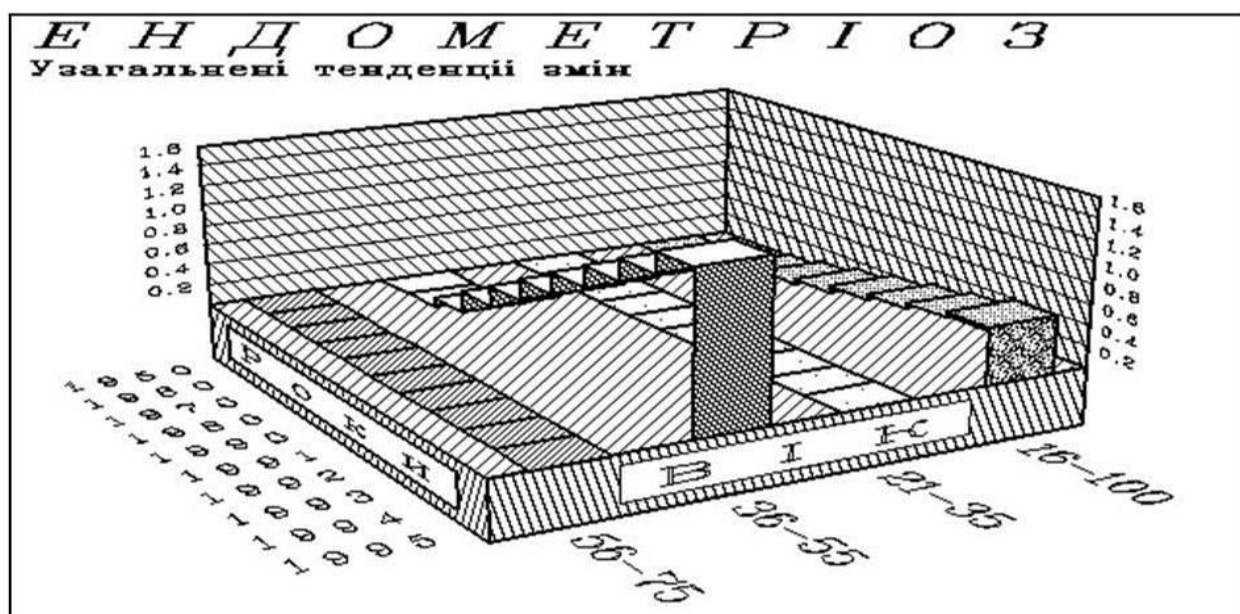


Рис. 3.16. Математичний аналіз узагальнених тенденцій змін у патоморфозі ендометріозу: майже усі випадки хвороби стосуються жінок другого періоду зрілості.

3.6. Передпухлинні процеси

В цю групу ми включили лейкоплакію (просту та з атипією), частину інтраепітеліальної неоплазії (дисплазія трьох ступенів), еритроплакію та аденоматоз.

Передпухлинні процеси розпочали виявляти з 1950 року ($1,2 \pm 0,5\%$). До 1970 року вони утримувалися приблизно на тому ж рівні (рис.3.17).

Починаючи з 1970 року відмічено значне, майже логарифмічне зростання вищезазначеної нозології (рис.3.18;3.19) - до $22,5 \pm 1,7\%$ у 1980 році і далі - до $29,3 \pm 2,3\%$ - у 1991 ($p < 0,05$). Вказана ситуація, безумовно, частково пов'язана з організаційними заходами (концентрація хворих у диспансері та поліпшенням діагностики).

У той же час зростання захворюваності, що розпочалося у 1980 році, вірогідно, має іншу основу (див. рис.3.17;3.19).

Прояснити вказану ситуацію у певній мірі може повне співпадіння кривих коливань (див. рис.3.11;3.19;3.20) вірусного папіломатозу та передпухлинних процесів у період 1990-1995 років (падіння у 1993 і піки у 1991 та 1995 роках): підтверджується існування відомого з літератури причинного зв'язку між вказаними процесами, тобто спільності етіологічного фактора (вірусу). Теж саме стосується і ерозій.

Цікава залежність існує між запальними та передпухлинними процесами. Піки для перших на 5-10 років випереджають піки, характерні для других (див. рис.3.20).

Аналіз вікового профілю хворих на передпухлинні процеси виявляє залежність, відмінну від очікуваної. Серед хворих домінують молоді жінки (21-35 років); дещо менше страждають жінки віком від 36 до 55 років. Значно нижчі (у 3-4 рази) показники у жінок похилого віку (56-75 років) (див. рис.3.17,3.18,3.19).

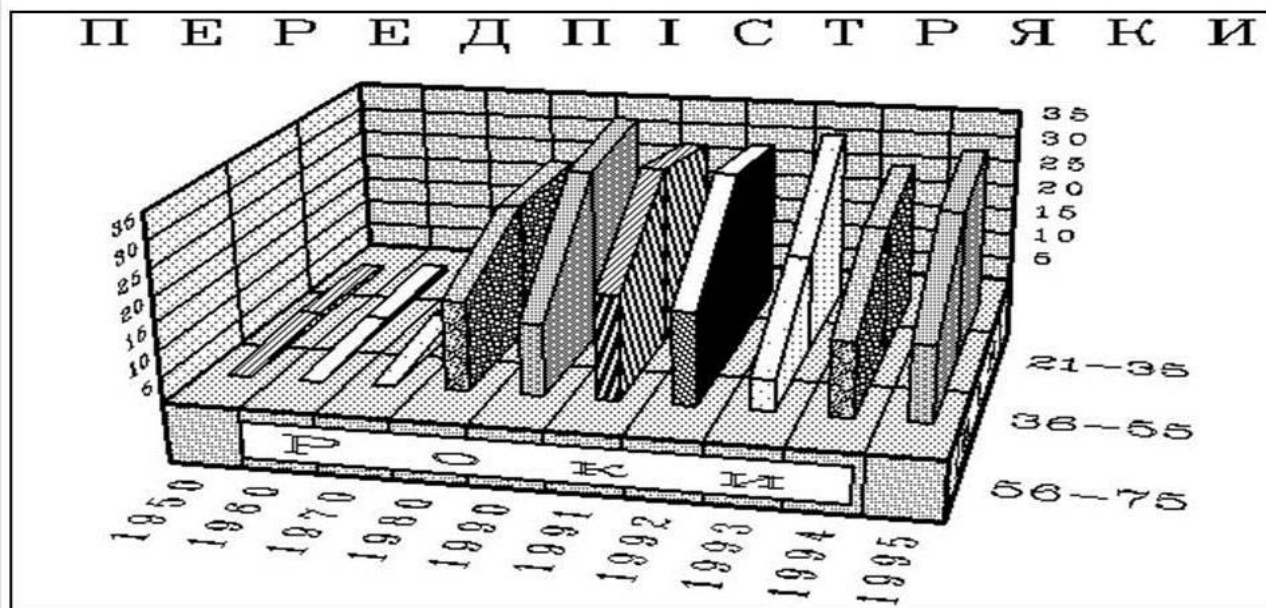


Рис. 3.17. Переважання молодших вікових груп у річних вибірках серед жінок, що страждали на передпістрьяк.

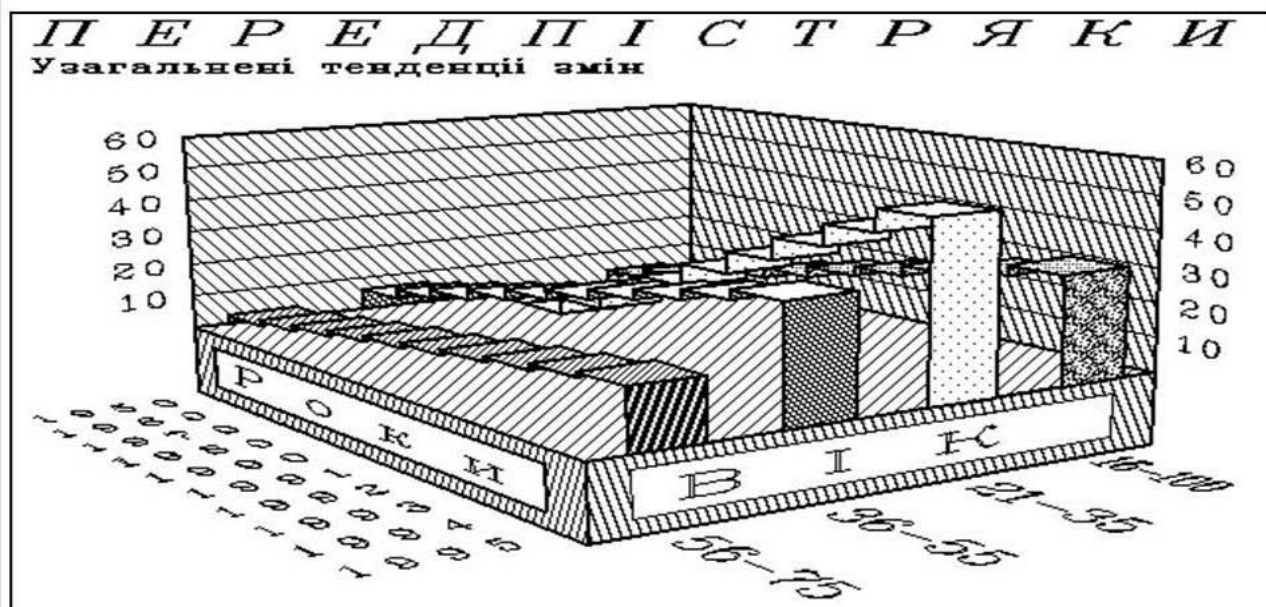


Рис. 3.18. Значне переважання та швидке наростання тенденцій до розповсюдження передпістрьяків серед жінок молодших вікових груп- "омоложення" хвороби.

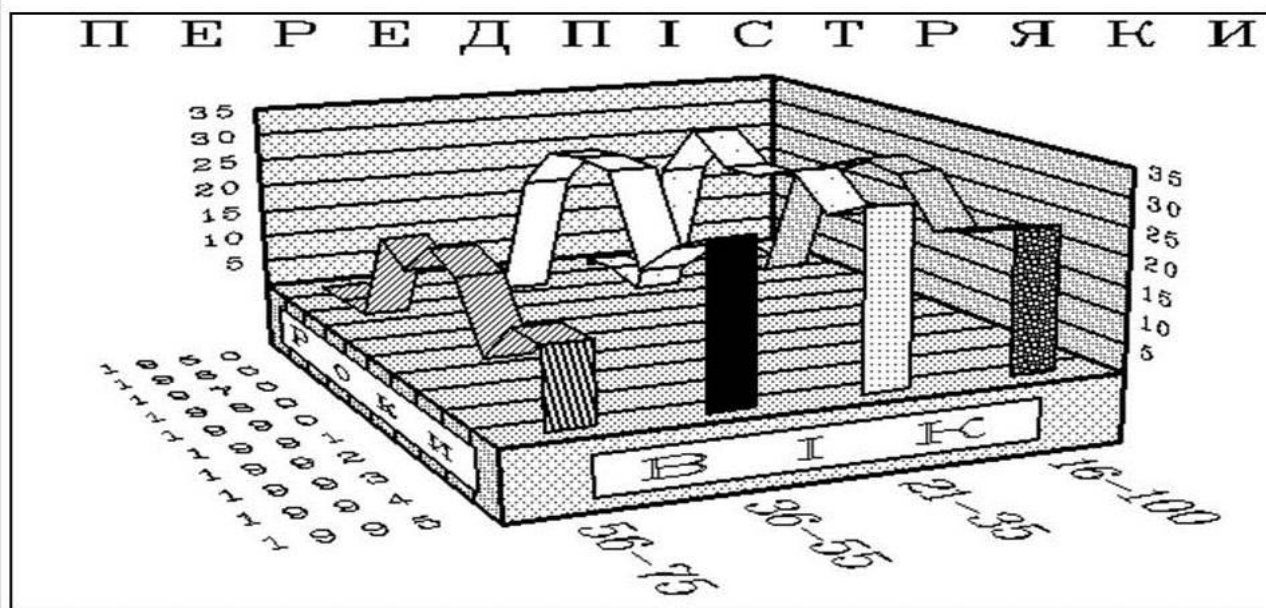


Рис. 3.19. Логарифмічний підйом захворюваності на передпістряк, що розпочався у 70-ті роки, торкнувся молодих жінок та мав хвилюподібний перебіг з піками у 1993-1995 роках.

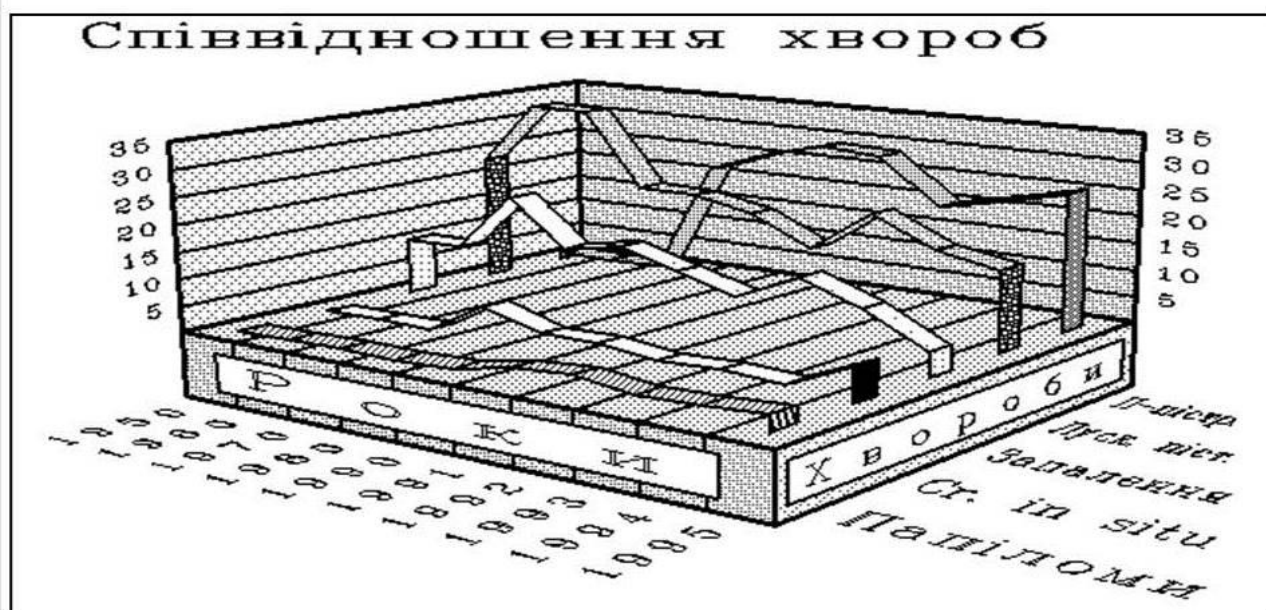


Рис. 3.20. Співвідношення розповсюдженості нозологічних форм, які патогенетично пов'язані між собою (див. текст).

Можливо, що вказане більше всього пов'язане з організаційними особливостями обстеження різних вікових контингентів. Тим не менше, безумовно провідну роль у такому віковому розподілі передпухлинних процесів відіграють і відомі етіологічні фактори - ендокринні розлади, запальні процеси, вірусна інфекція тощо.

3.7. Карцинома *in-situ*

Цей процес почали діагностувати починаючи з 1980 року (рис.3.21), що скоріше за все пов'язане з втіленням у життя відповідних нових морфологічних доктрин та класифікацій.

Незважаючи на загальну тенденцію до підвищення (рис.3.22) частоти біопсій з нульовою стадією пістряка уразової шийки, відмічено спад цієї патології з $5,9 \pm 0,9\%$ (1980 рік) до $2,7 \pm 0,7\%$ (1990 рік) та $1,6 \pm 0,6\%$ у 1992 році, після чого стався значний новий підйом у 1995 році - до $6,2 \pm 1,0\%$ ($p < 0,05$) (рис.3.23).

Що стосується частки жінок різних вікових груп, то цікаво відмітити, що коли пікове підвищення у 1980 році було пов'язане з однаковою дольовою участю жінок різних вікових груп (див. рис.3.21;3.23), то новий пік захворювання у 1995 році практично весь складений за рахунок пацієнток першого періоду зрілості (21-35 років) (див. рис.3.21;3.23).

Останнє безумовно свідчить про зв'язок карциноми *in-situ* з розповсюдженням за останні роки вірусної інфекції статевим шляхом (див. рис.3.20).

Що стосується підйому у 1980 році то він корелює з передуючим йому піком запальних процесів у всіх вікових групах жінок у 1970 році (див. рис.3.20).

У той же час протилежна направленість тенденцій у розповсюдженні переракових процесів та карциноми *in-situ* з 1980 до 1990 років (див. рис. 3.20)

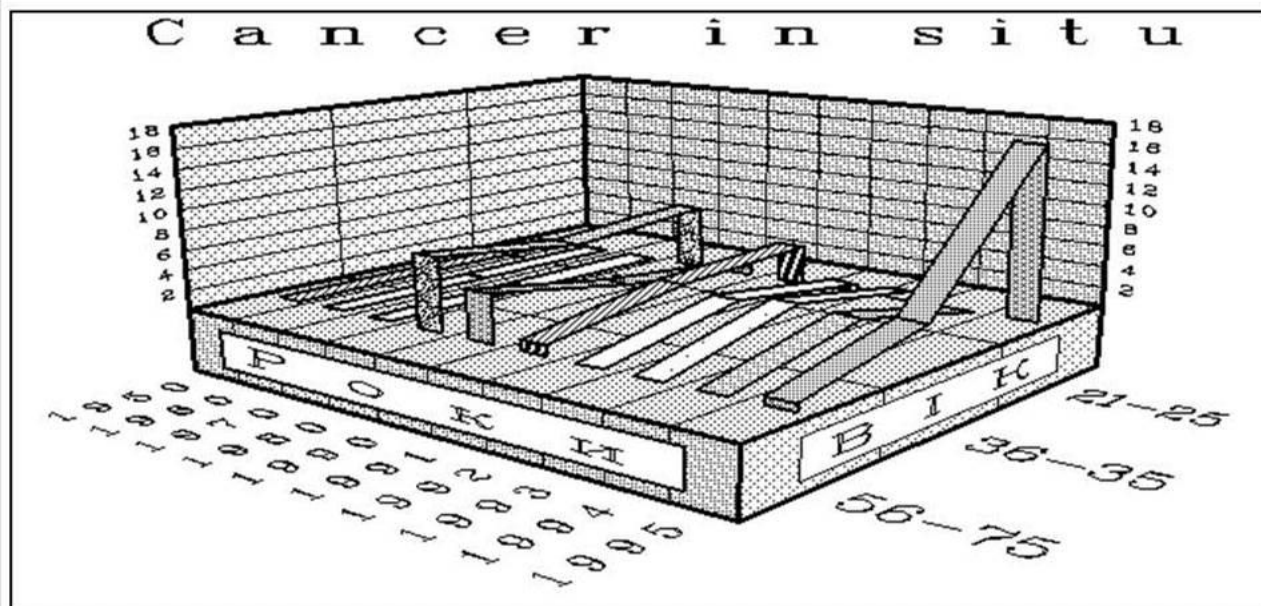


Рис. 3.21. Перший діагноз карциноми in-situ встановлено у 1980 році. Якщо у 80-90-і роки ураження торкалося різних вікових груп, то у 1995 році стався піковий підйом процесу серед молодих жінок.

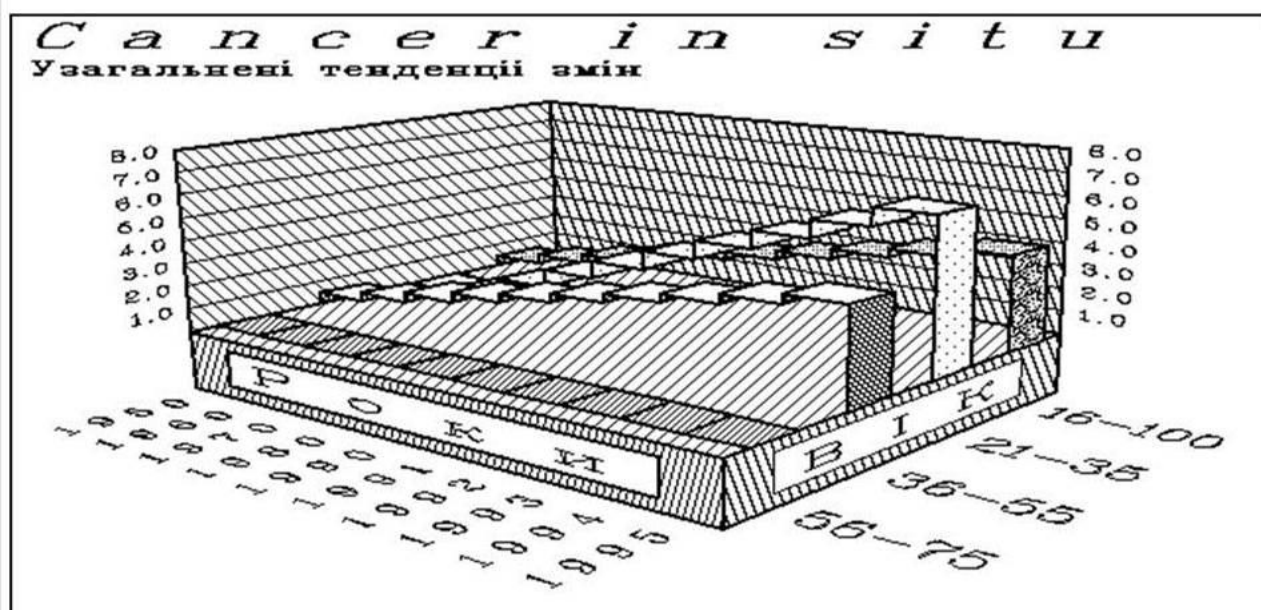


Рис. 3.22. Математичний аналіз узагальнених тенденцій змін вказує на поступове зростання карциноми in-situ у жінок середнього та молодого

можливо пов'язана з чисто методологічними проблемами - нечіткість понять та морфологічних критеріїв для розмежування деяких видів передпухлинних процесів та карцином *in-situ*, наприклад, у групі так званої "цервікальної інтраепітеліальної неоплазії".

3.8. Лускатоклітинні пістряки

Загальна тенденція патоморфозу, виходячи з даних методу вирівнювання динамічного ряду, характеризується зменшенням долі лускатоклітинних пістряків серед інших хвороб уразової шийки (рис.3.24).

Найвищий рівень захворювань прийшовся на 1960 рік ($43,0 \pm 2,3\%$) ($p < 0,05$), причому у похилому віці (56-75 років) він складав $64,3 \pm 5,1\%$. Остання вікова група дала левову частку патології і у всі інші роки. Дещо менше було жінок другого зрілого періоду (36-55 років) та зовсім мало молодих жінок (21-35 років) (рис.3.25;3.26).

У наступні періоди після 1960 року відмічали різкий спад частоти лускатоклітинних пістряків - до 1980 року ($21,6 \pm 1,7\%$), а потім більш повільний - до 1992 ($14,4 \pm 1,7\%$) ($p < 0,05$) (див. рис.3.25). Описана крива показників формує ножиці з кривою передпухлинних процесів (див. рис.3.20).

Вказане безумовно свідчить про суттєвий позитивний вплив на патоморфоз організаційно-профілактичних заходів онкологічної служби області у повоєнний період.

Що стосується динаміки патоморфозу лускатоклітинних пістряків у період 1990-1995 років, то в останньому збереглася тенденція до їх хвильоподібного зниження (див. рис.3.25), що відбувалося у цей період паралельно до тенденції падіння кількості виявляємих передпухлинних процесів та карциноми *in-situ* (див. рис.3.20). Все це свідчить про суттєве погіршення організаційно-профілактичної роботи онкологічної служби у період економічної кризи.

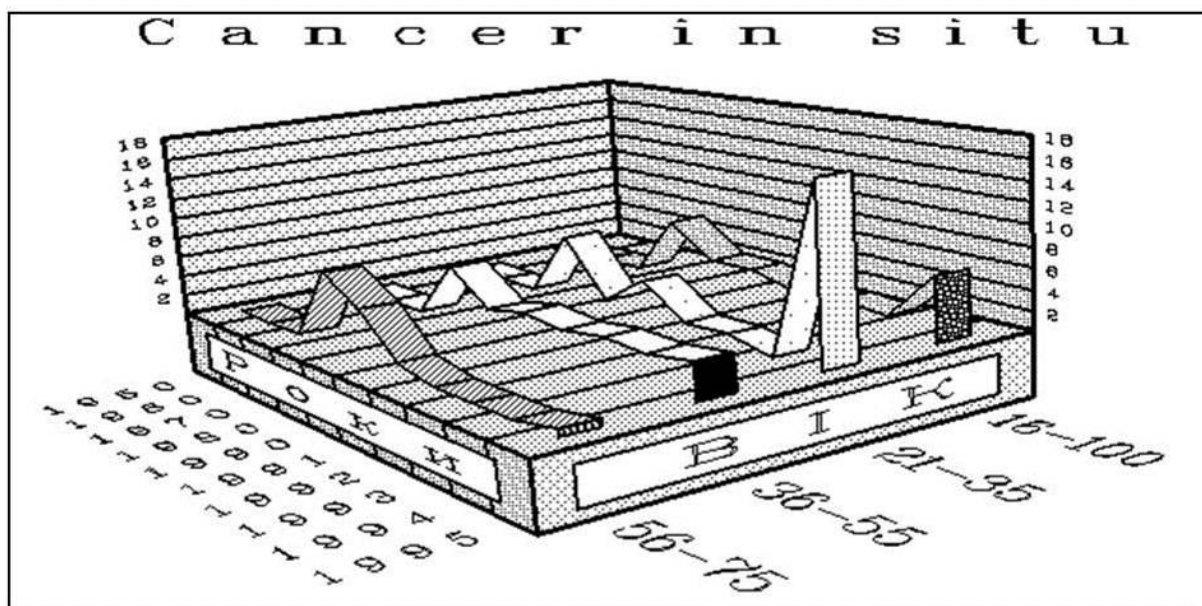


Рис. 3.23. Синхронне хвилюподібне розповсюдження карциноми in-situ серед жінок різних вікових груп на протязі всього періоду спостереження за виключенням пікового зростання хвороби серед молодих у 1995 році.

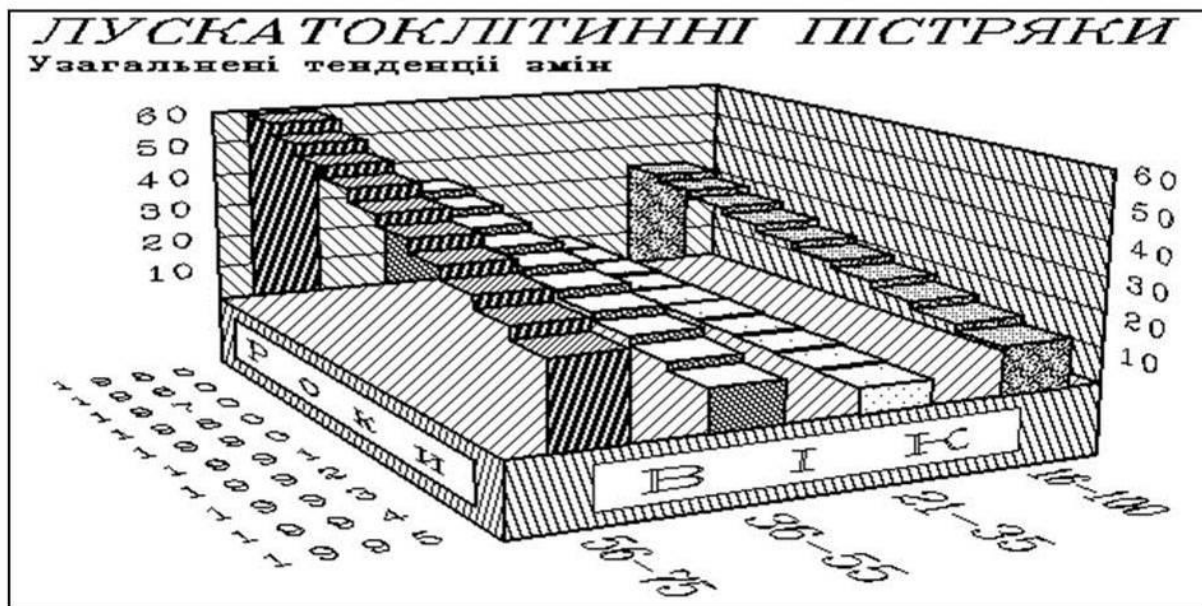


Рис.3.24. Узагальнені тенденції у розповсюдженні лускатоклітинного пістряка за повоїнний період: різке зменшення його серед жінок похилого та зрілого віку. У молодих тенденція до зниження майже

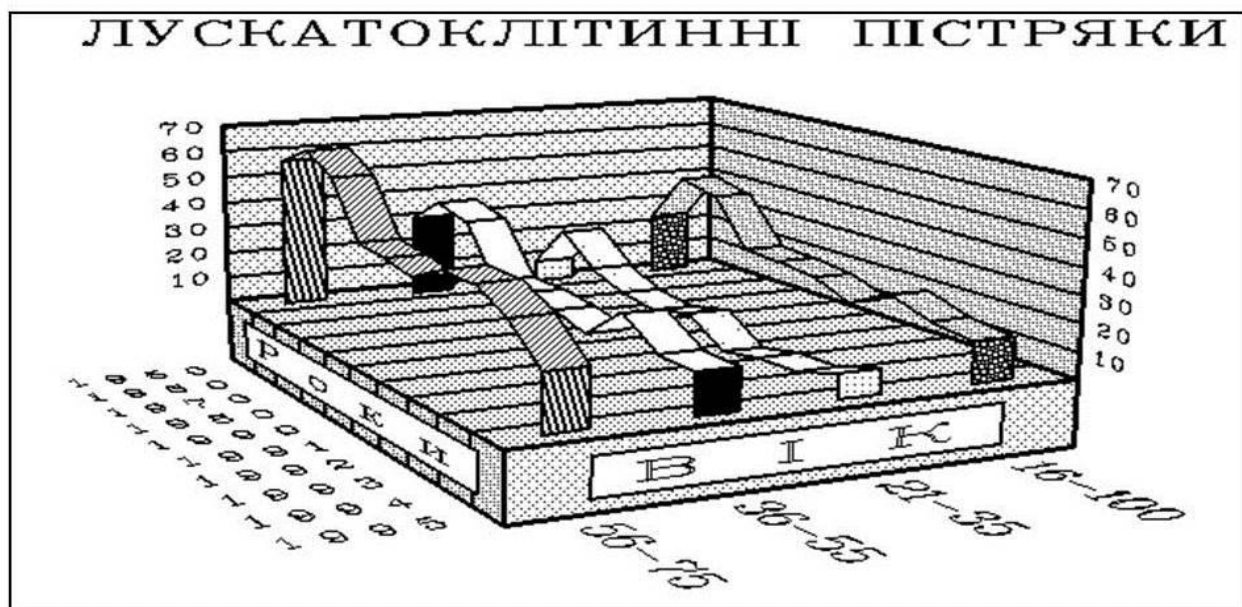


Рис.3.25. Поступове синхронне хвилюподібне зниження захворюваності на лускатоклітинний пістряк у всіх вікових групах. Особливо низький рівень захворюваності відмічено за останнє п'ятиріччя.

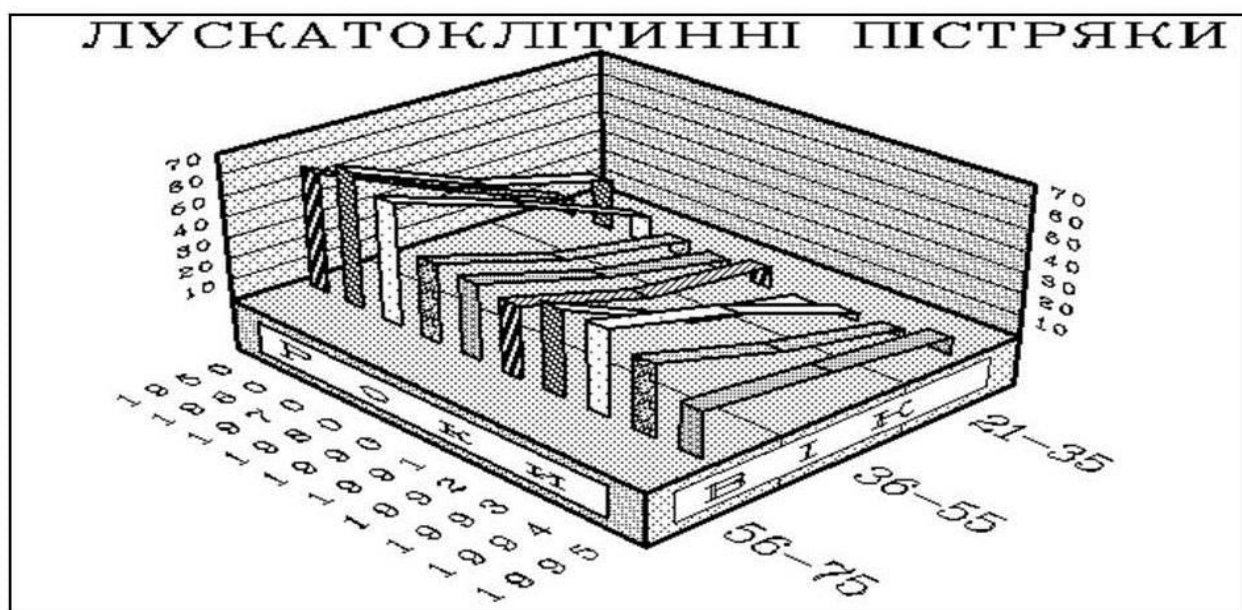


Рис. 3.26. Віковий розподіл захворюваності на лускатоклітинний пістряк: значне збільшення частоти ураження з віком.

Таким чином, у наступні найближчі роки слід очікувати значного наростання кількості запущених випадків пістряка уразової шийки.

3.9. Залозисті пістряки (аденокарциноми)

Залозисті пістряки мали постійну тенденцію до зростання (рис.3.27): з $0,8 \pm 0,4\%$ у 1950 році до $4,8 \pm 1,1\%$ у 1993 ($p < 0,05$) (рис.3.28). Лише у 1994 році відмічено їх двократний спад - до $2,4 \pm 0,7\%$ ($p < 0,05$). Але у 1995 році відбувся новий підйом - до $4,0 \pm 0,8\%$ ($p < 0,05$) (див. рис.3.28).

Що стосується розподілу аденокарцином за віком, то, як і в попередній групі, домінують жінки 56-75 років (рис.3.29).

Характерно, що тенденція до зростання залозистих пістряків йде паралельно до такої для передпухлинних процесів (рис.3.30).

Надзвичайно цікавим є те, що крива наростання аденокарцином утворює ножиці з поліпами уразового каналу (див. рис.3.30). Це робить вірогідним припущення щодо значної ролі суб'єктивного фактору (кваліфікації гістопатолога, його робочої доктрини тощо) в оцінці патологічного процесу та об'єктивних складнощів диференціальної діагностики між залозистими поліпами та залозистим пістряком.

Крім того, на патоморфоз аденокарцином мабуть мав вплив такий фактор, як розповсюдження оральних контрацептивів [39,63]. Хоча, враховуючи віковий розподіл залозистих пістряків, таке припущення є маловірогідним.

Коливання щорічних показників за 1990-1995 роки здебільшого не є певними (див. рис.3.28). Незважаючи на це, можна думати, що вони усе ж таки більше пов'язані з вірусною інфекцією, ніж з радіонуклідним забрудненням.

Таким чином, перш ніж аналізувати об'єктивні причини патоморфозу хвороб уразової шийки, слід виключити вплив на статистичні дані суб'єктивних (кваліфікація та наукові доктрини лікаря-гістопатолога) і

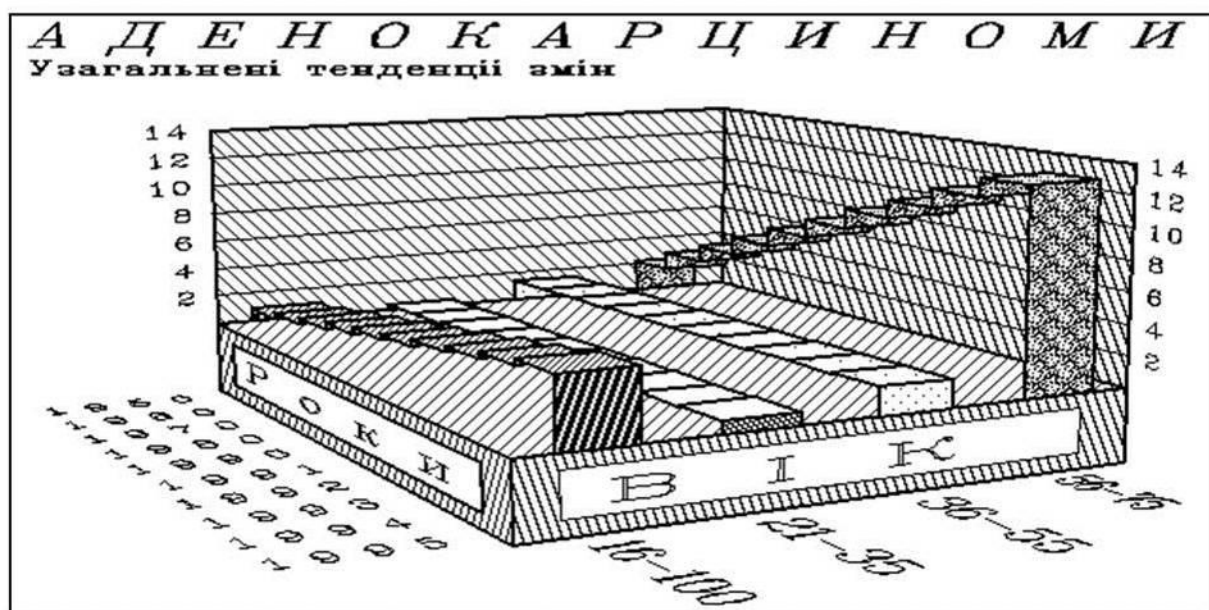


Рис. 3.27. Тенденція до зростання залозистих пістряків у повоєнний період.

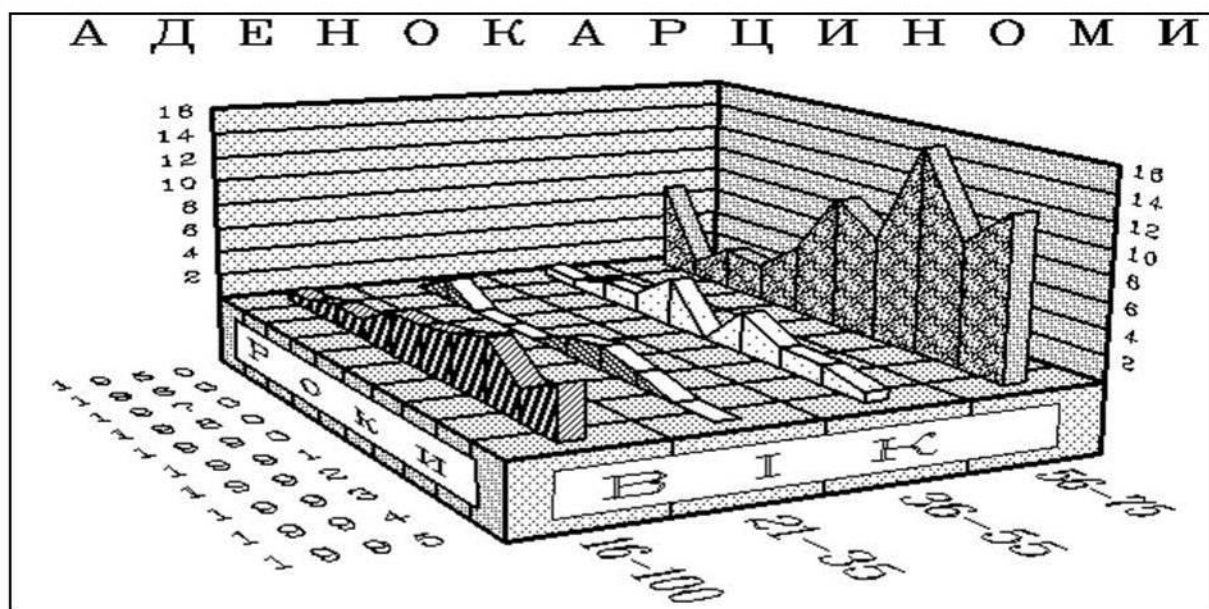


Рис.3.28. Поступове збільшення випадків аденокарцином з 1950 до 1993 року. Падіння кількості уражень жінок в усіх вікових групах у 1994 році.

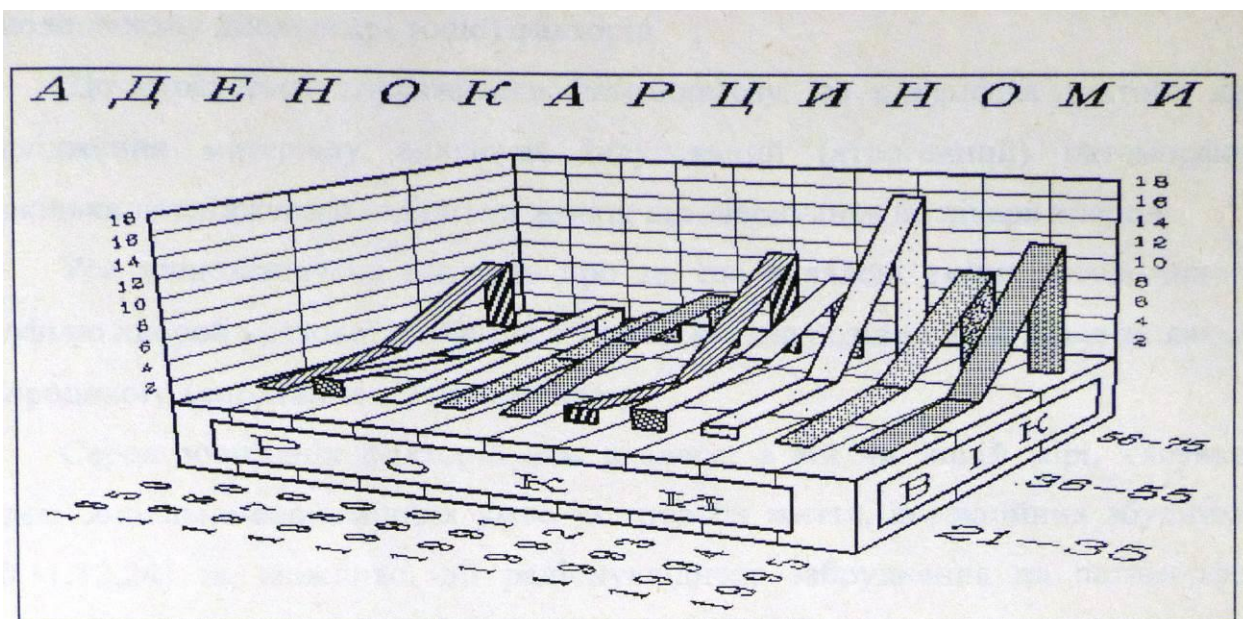


Рис. 3.29. Різке наростання частоти аденокарцином у жінок по мірі постаріння, починаючи з 1990 року.

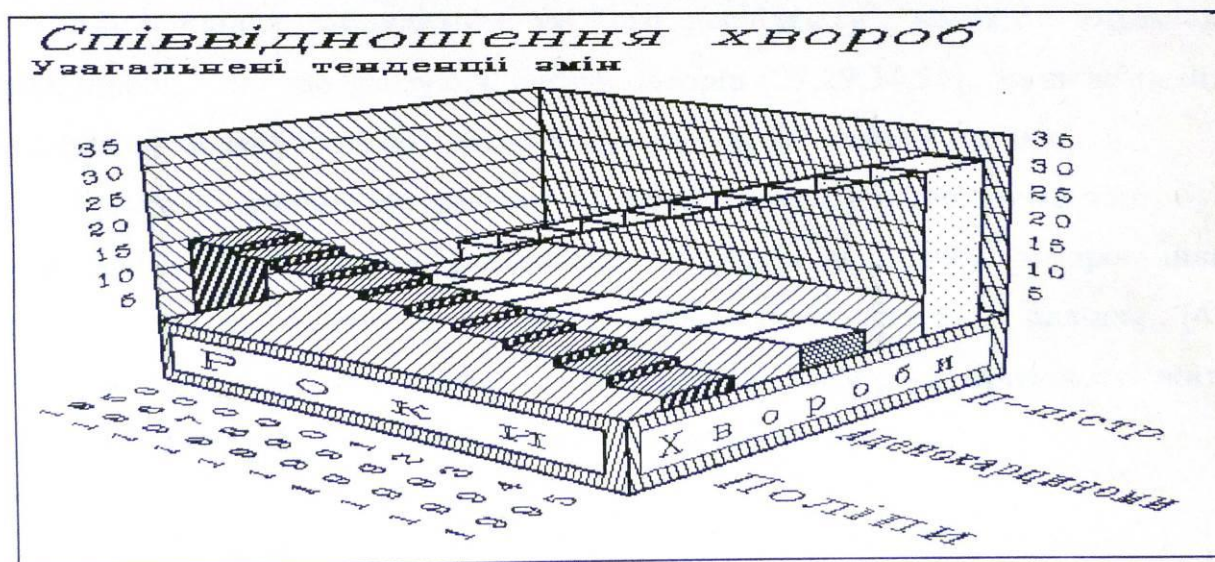


Рис. 3.30. Зростання аденокарцином за повоєнний період відбувалося паралельно до збільшення частоти передпухлинних процесів та асоціювалося з різким зменшенням випадків діагнозу "поліп уразової шийки".

організаційних (профілактичні онкологічні огляди, концентрація певних груп хворих у онкологічному диспансері тощо) факторів.

Що стосується справжнього патоморфозу, то специфіка взятого для дослідження матеріалу виключає індукований (ятрогенний) патоморфоз, оскільки дослідженню підлягали жінки, що звернулися до лікаря вперше.

Усе вищезазначене свідчить про те, що виявлені зміни нозологічного профілю хвороб уразової шийки за 50 років можна розцінювати лише як явище природнього (спонтанного) патоморфозу.

Серед зовнішніх факторів нам вдалося, в тій чи іншій мірі, з'ясувати вплив соціально-економічних умов та способу життя, інфекційних збудників [10,11,12,24] та, можливо, дії радіонуклідного забруднення на патоморфоз хвороб уразової шийки [1,23,28,44,57].

Найбільш чітко вдалося прослідкувати вплив інфекції, особливо вірусної, на патоморфоз папіломатозу, передпухлинних процесів та карциноми *in-situ*.

Епідемічне підвищення запальних процесів впливало згодом на патоморфоз передпухлинних та пухлинних захворювань уразової шийки.

Радіонуклідне забруднення та його наслідки у вигляді ендемічної імуносупресії, на що вказують багато авторів [27,29,34,51], суттєво (майже специфічно) вплинуло на патоморфоз ендометріозу уразової шийки.

Соціально-економічні фактори та спосіб життя, з нашої точки зору, були основними у патоморфозі залозистих пістряків у зв'язку зі зростанням використання спіралей, оральних контрацептивів [39,63], паління [41], штучного переривання вагітності та збільшення середньої тривалості життя людей, особливо жінок у певні відрізки повоєнного часу.

РОЗДІЛ 4

ГІСТОФІЗІОЛОГІЯ УРАЗОВОЇ ШИЙКИ У ЖІНОК ЗРІЛОГО ВІКУ

Стінка уразової шийки побудована з двох циліндрів: сполучнотканинного шару та слизової оболонки (рис.4.1).

Сполучнотканинний шар, у свою чергу, поділяють на зовнішній - відносно пухкий, та внутрішній - щільний. Межа між ними умовно проходить по лінії, що сполучає склепіння з внутрішньою частиною перешийкового м'язового сфінктеру, який на цьому рівні безпосередньо межує із слизовою внутрішнього вічка шийкового каналу.

Щільна сполучнотканинна частина уразової шийки має, таким чином, форму трикутника, основою якого є порція.

Зовнішній пухкий сполучнотканинний шар складається із суміші вертикально розташованих стрічок та жмутиків колагенових волокон (рис. 4.2), витягнутих у каудально-капітальному напрямку і перемішаних з тоненькими пучками гладких м'язів, які у нижній частині шийки переходять у стінку піхви, а на рівні перешийка вплітаються у м'язовий жом. Товщина вказаного шару незначна.

Над склепінням до вертикально розташованих м'язових волокон, що переходять із стінки піхви, прилягає майже символічний (вміщується у поле зору малого збільшення мікроскопу) циркулярний м'язовий жом (рис.4.3).

З латеральної сторони пухкий сполучнотканинний шар переходить у параметрій. У цьому шарі знаходиться велика кількість **судин**, що мають як горизонтальний, так і вертикальний напрямок. Особливістю гістологічної будови **артеріальних** стінок у зрілому віці є їх класична для судин м'язового типу структура. Тобто останні мають ендотеліальну вистелку, що лежить безпосередньо на внутрішній еластичній мембрані; субендотеліальна сполучна тканина майже повністю відсутня (рис.4.4).

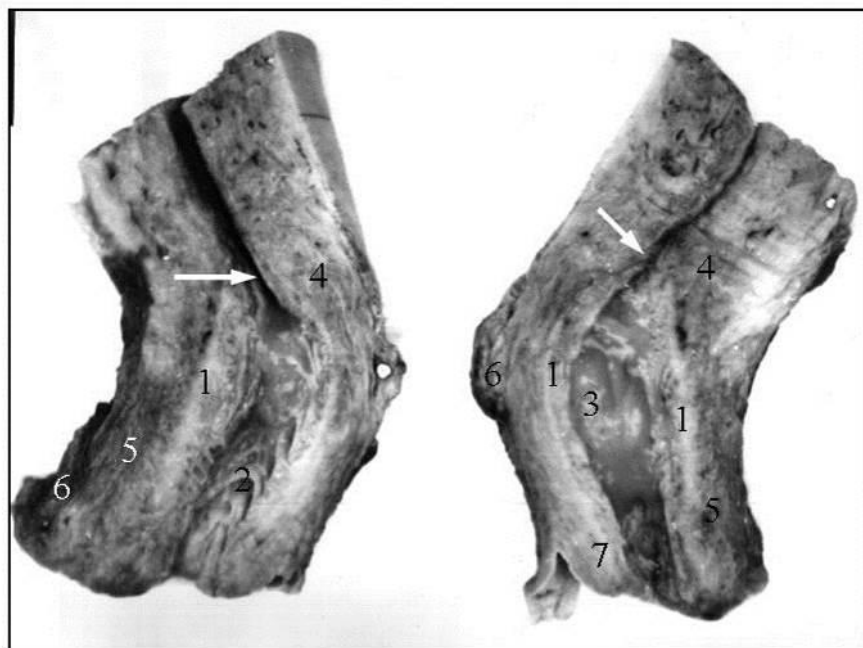


Рис. 4.1. Макропрепарат уразової шийки 23-річної жінки. Ендоцервікс (1): листкоподібні складки (2), христелерівська пробка (3). Перешийок (4). Внутрішнє вічко цервікального каналу (↑). Сполучнотканинна частина стінки: щільний шар (5), пухка частина (6). Піхвова порція (7). x 1.

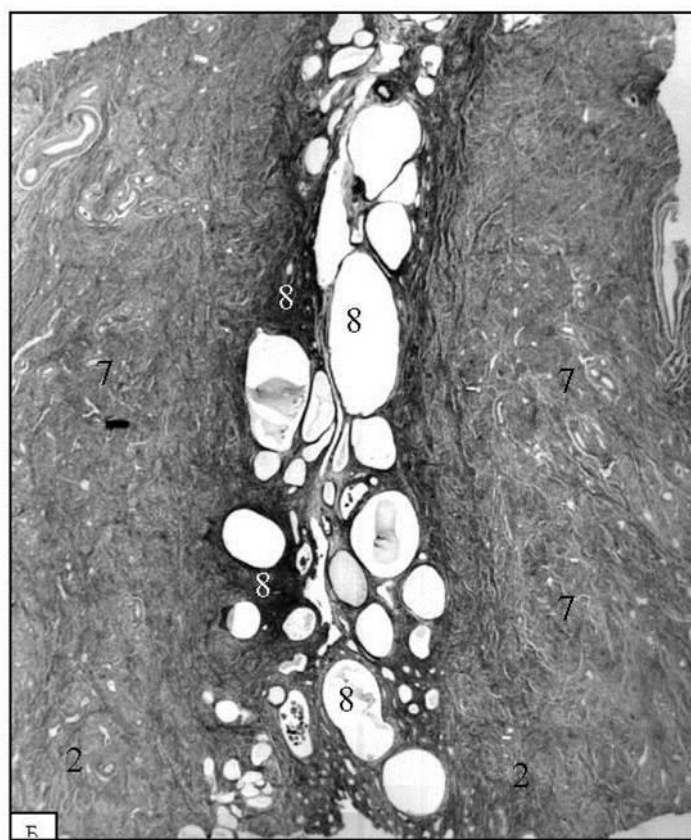
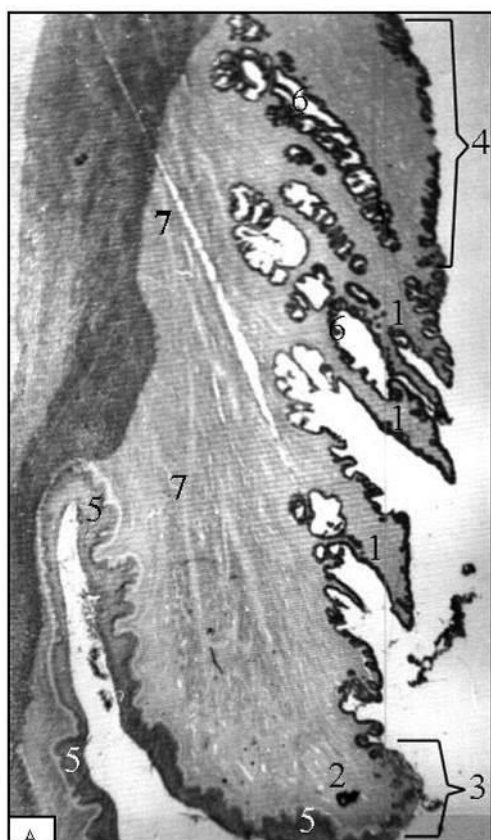


Рис. 4.2. Гістотопографія уразової шийки у жінок зрілого віку. Листкоподібні складки (1), порція (2), зона трансформації (3), верхня зона змінної будови (4). Лускатий епітелій, насичений глікогеном (5). ШІК-позитивний секрет у циліндричному епітелії (6). Часткова сполучнотканинна частина стінки (7). Аденоматоїдна трансформація та склероз строми ендоцервіксу (8). А - ШІК-реакція, Б - забарвлення гематоксилін-еозином. x 8.

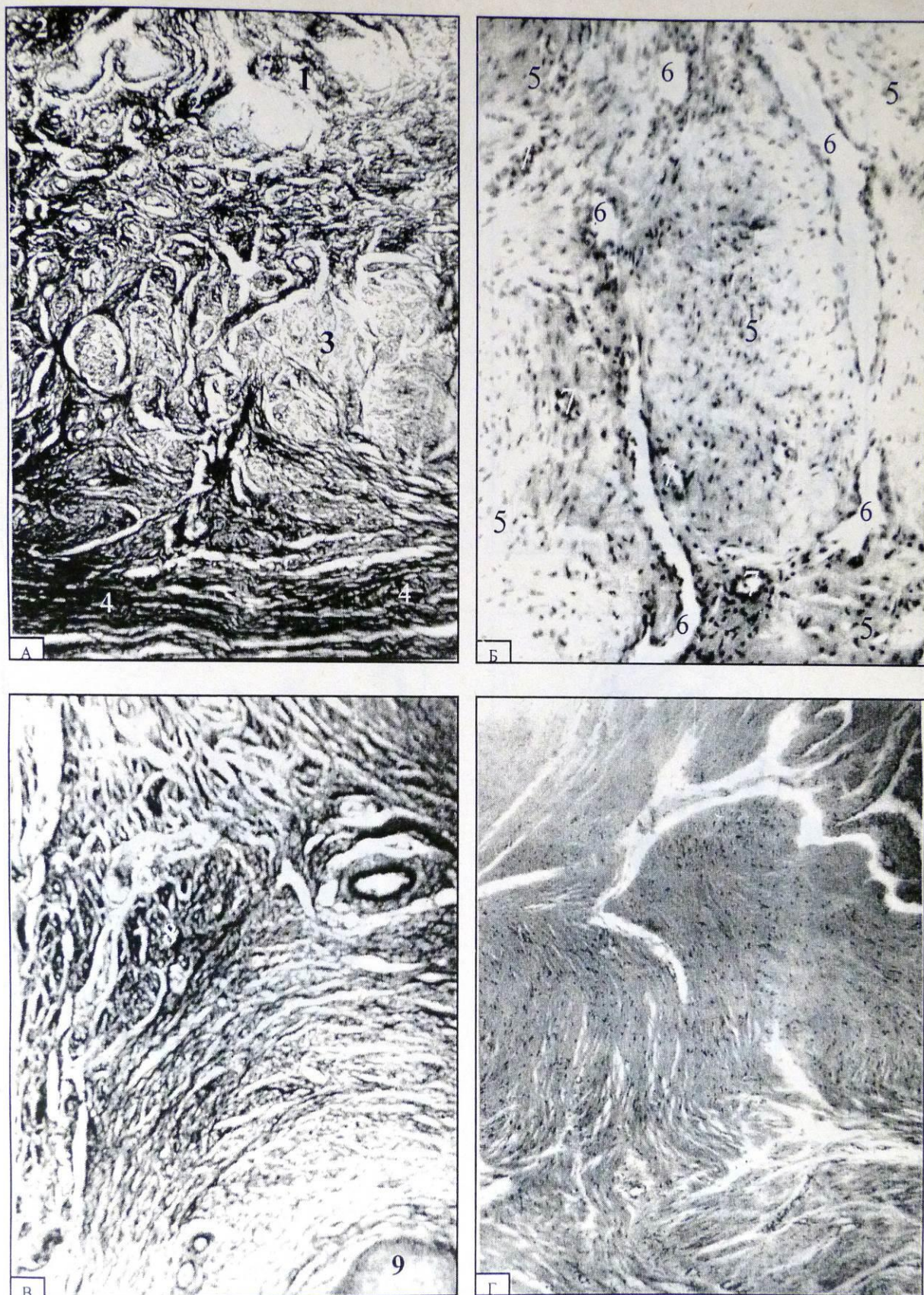


Рис. 4.3. Стінка уразової шийки (А): ендцервікс (1); колагенова строма слизової (2); частковий (дольковий) шар сполучнотканинної частини стінки (3); пухкий фібрилярний зовнішній прошарок (4). Б - структурно-функціональні одиниці (частки) сполучнотканинного шару уразової шийки (5); міждольові вени (6); часткові артеріоли (7). В - нижній м'язовий сфінктер (8); склепіння (9). Г - перешийковий м'язовий сфінктер. А - імпрегнація сріблом; В - забарвлення "азаном"; Б,Г - забарвлення гематоксилин-еозином. МБД-6: А;В;Г- об. 3,5; Б-об.9; фотоок. 10.

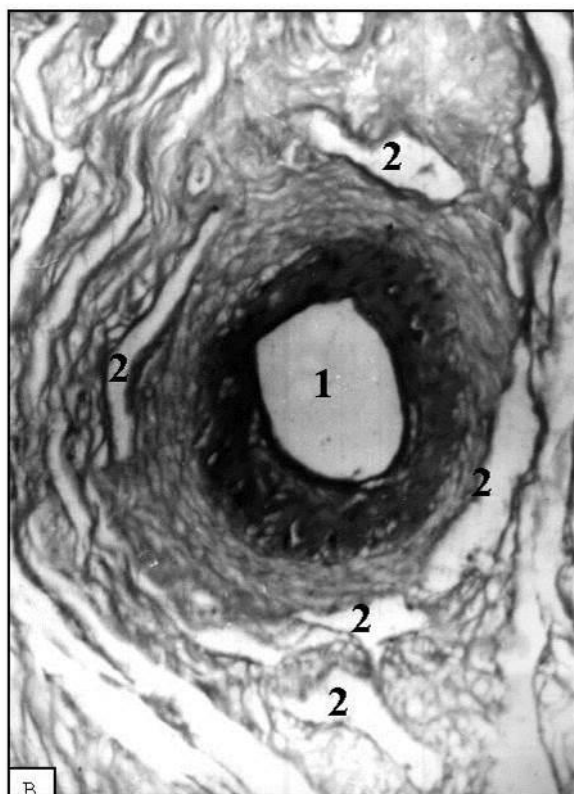
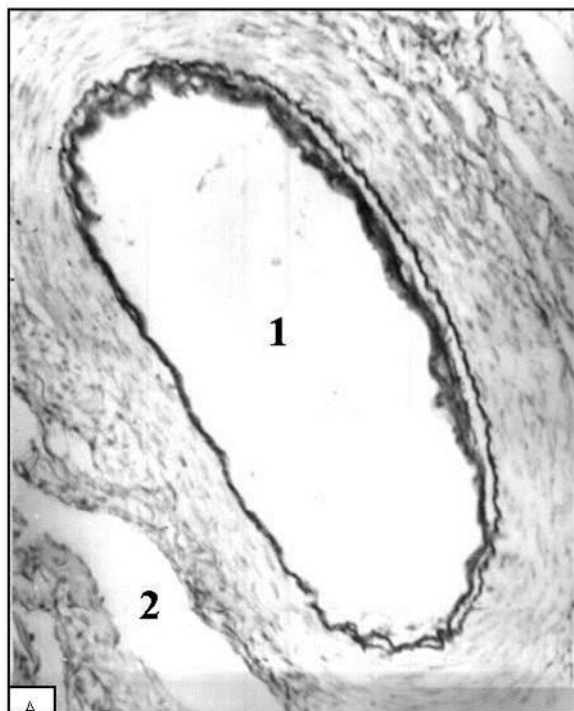


Рис. 4.4. Артерії шийки у жінок зрілого віку. Сегментарна мультиплікація та деструктуризація еластичних волокон у "еластично-гіперпластичному" шарі інтимі (А). Нерівномірне потовщення, склероз та гіаліноз інтимі (Б). Висока концентрація ШІЙК-позитивних речовин гематогенного походження у інтимі (В). "Гостре" перекалібрування артерії після пологів за рахунок субінтимального набряку та внутрішньостінкового тромбозу (Г). Прозір артерії (1) та вени (2). А - забарвлення на еластику, Б,Г - імпрегнація сріблом, В - ШІЙК-реакція. МБД-6 : А,Г - об. 3,5; Б,В - об. 9; фотоок. 10.

Середній шар артерій побудований за рахунок гладких м'язів, що мають чіткий циркулярний або дещо спіральний напрямок. Ядра міоцитів великі, з дрібнозернистим розподілом хроматину та 1-2-ма яскравими ядерцями. М'язові клітини оточені ніжним ретикуліновим каркасом.

Зовнішня межа м'язової частини стінки різко обривається і остання переходить у грубий колагеновий войлок адвентиції, яка оточує середній шар кровоносних судин.

Артеріолярні судини гарно розвинені і мають у своїх стінках 1-2 шари м'язових клітин.

Що стосується **вен**, то їх стінки побудовані із ендотелію, що лежить на базальній мембрані, яка переходить, в свою чергу, у щільний навколишній колагеновий войлок.

В стінках артерій відмічають накопичення 1,2-глікольних груп по ходу ретикулінової сіточки, що оточує гладком'язові клітини. Вони є і у складі базального шару судин.

Лише в окремих артеріях, які розташовані переважно у районі перешийка, відмічають проліферацію сполучної тканини субендотеліального шару, що призводить до утворення невеликих вибухів у прозір судин. Але, на відміну від багаточисельних розвинених "подушечок", що з'являються при вагітності, вони не мають у своєму складі повздовжніх жмутиків гладком'язових клітин.

Оточуюча артеріальні судини войлокоподібна колагенова тканина, яка утворює періартеріальний пояс, товщиною порівняльною з товщиною самого м'язового шару, має особливі механічні властивості. Недивлячись на її щільність навколо розкритих артерій, при скороченні останніх, вона здатна значно розпушуватися.

Тобто на відміну від вен, артерії можуть, завдяки вказаній будові зовнішнього сполучнотканинного шару (адвентиції), вільно звужувати свій прозір при скороченні циркулярного м'язового шару. Цьому сприяє також

особливе топографічне відношення між артеріями та венами, які мають близьке та паралельне розташування між собою. При цьому вени спірально закручуються навколо артерій (рис.4.5).

Щільна частина сполучнотканинного шару побудована із окремих часток (дольок), тобто своєрідних **структурно-функціональних сполучнотканинних одиниць** (див. рис.4.3). Останні мають веретеноподібну форму.

В центрі такої сполучнотканинної дольки (частки) знаходиться своєрідне ядро із близько розташованих та витягнутих по довжині часток фібробластів з характерною вакуолізованою цитоплазмою. Вказані клітини оточені ніжною сіточкою колагенових волокон, що відрізняються схильністю до імпрегнації солями срібла.

Периферія часток та їх видовжені у вигляді хвостиків кінці формуються за рахунок грубих жмутьків колагенових волокон, що зливаються між собою та втрачають властивість аргірофілії. За ван Гізоном останні забарвлюються в інтенсивно червоний колір.

Частки поділяються між собою трьохмірною сіткою венозних судин; в їх центрі можна бачити артеріоли (див.рис.4.3.).

Напрямок довгої вісі описаних в уразовій шийці сполучнотканинних часток самий різноманітний, з переважанням на більшій частині шийки циркулярної та спіральної орієнтації їх навколо шийкового каналу.

Таким чином, сполучнотканинна основа уразової стінки (внутрішнього її шару) представлена грубим колагеновим войлоком, що утворює своєрідні частки, у центрі яких розміщені судини.

ШЙК-реакція виявляє наявність нейтральних мукополісахаридів переважно в ендотелії та субендотеліальному шарі, м'язових волокнах та, частково, впродовж колагенового каркасу середньої частини стінки артерій. Зовнішні шари артеріальних стінок, як і вся строма шийки, дають тільки фонове забарвлення з більшою чи меншою концентрацією 1,2-глікольних груп. Тобто, ШЙК-позитивні речовини, виходячи з їх топографії та інтенсивності

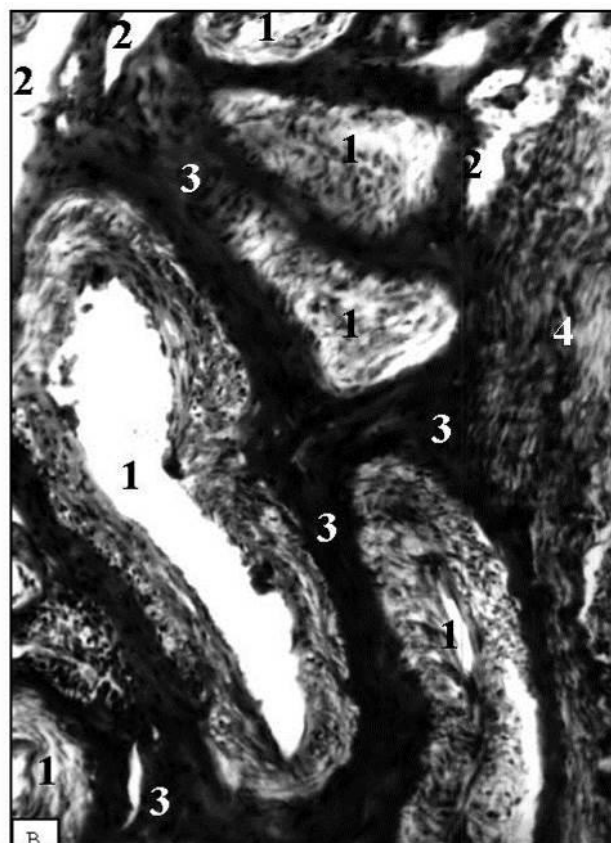
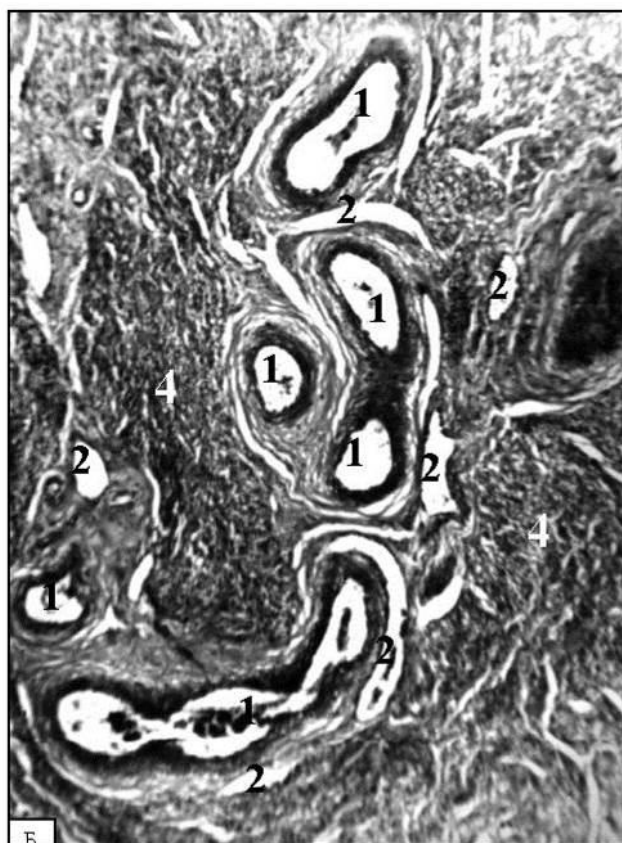
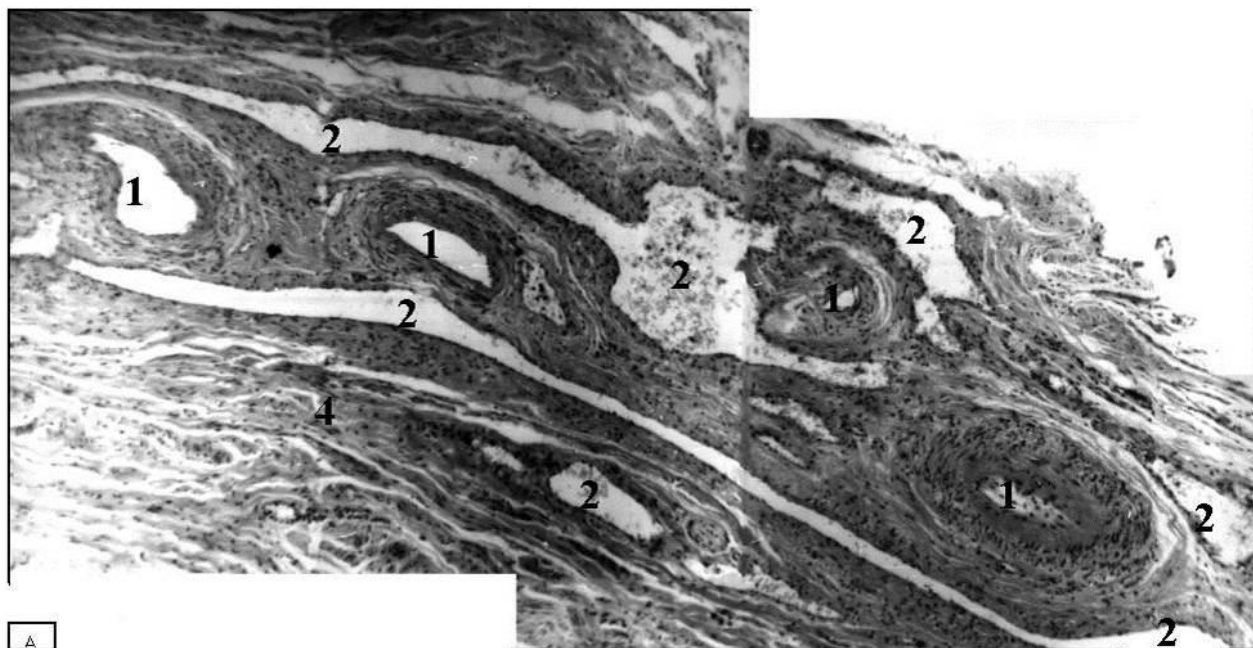


Рис. 4.5. Спіральні закручені артерії (1), які пронизують уразову шийку, оточені венними сплетіннями (2). Пухкий адвентиціальний шар, насичений тканинною рідиною (3). Сполучнотканинні частки (4). А - забарвлення гематоксилін-еозином; Б - забарвлення "азаном"; В - забарвлення за ван Гізоном; МБД-6: А,Б-об. 3,5; В-об.9; фотоок.10.

реакції, мають головним чином гематогенне походження та накопичуються у судинах переважно внаслідок ефекту плазматичного просочування (див. рис.4.3).

Еластика знаходиться лише в складі судин у вигляді чіткої внутрішньої еластичної мембрани та тонких міжм'язових волоконцець у середній частині стінок артерій (див. рис.4.4).

Величина часток, їх клітинність та аргірофілія строми зростають у капітальному напрямку (до перешийка).

Сполучна тканина **порції** докорінно відрізняється за будовою: вона не має вищевказаної часточковості, а створена із паралельно розташованих по відношенню до поверхні лускатого епітелію безперервних жмутиків колагенових волокон, які зливаються у гомогенні слабоаргірофільні поля.

У щільному шарі стінки шийки артеріальні гілки мають горизонтальний напрямок; вони пронизують вказаний шар майже не розгалужуючись та закінчуються на межі із слизовою у вигляді **спірального артеріального конволюту** (див. рис.4.5.), від якого, в свою чергу, у слизову оболонку відходять артеріоли та капіляри. Навколо артерій, що пронизують стінку, розташовані широкі сплетіння венозних судин. Таким чином, артерії, які пронизують уразову шийку центробіжно, мають надзвичайно покручений спіралеподібний хід, про що свідчать численні зрізи однієї і тієї ж артеріальної гілки у напрямку її розгалуження (див.рис.4.5.).

Артеріальні гілки густо оточені венами, які спіралью закручуються навколо артерій, утворюючи своєрідний футляр, подібний до кавернозного синусу навколо внутрішньої сонної артерії (див.рис.4.5). Вени, що оточують артеріальні гілки мають тільки ендотеліальну вистелку, яка розташовується на підлеглій грубоволокнистій колагеновій основі сполучнотканинних часток. Форма їх зрізаних фрагментів витягнута, щілиноподібна.

Крім венозних судин, навколо артерій можна бачити і досить гарно розвинені лімфатичні колектори. Звертає на себе увагу також відсутність повнокрів'я вен. Вони, на відміну від артерій, виглядають оптично порожніми.

На межі із слизовою оболонкою спостерігають метаплазію окремих фіброblastів, що входять до складу дольок, у гладком'язові жмутики. Останні зустрічають також і безпосередньо у стромі слизової.

Слизова оболонка (ендоцервікс) у жінок фертильного віку відрізняється надзвичайно широким морфо-функціональним гетероморфізмом по всій довжині шийкового каналу, що пов'язане з циклічними місячними змінами гормонального дзеркала, з тими чи іншими його варіаціями, які нерідко є станами, що межують з патологією (див. рис.4.2).

Тому у фертильних жінок, на відміну від дітей та людей похилого віку, неможливо за нашими спостереженнями стверджувати про існування якогось узагальненого (нормального) морфо-функціонального стану слизової по всій довжині шийки, навіть у однієї жінки.

В той же час детальне вивчення зв'язку між гістофізіологією слизової та насиченням крові різними статевими гормонами може служити темою спеціального великого клініко-анатомічного дослідження, яке виходить за межі поставленого перед нами завдання.

Наводимо детальний опис структурно-функціонального гетероморфізму ендцервіксу у жінок дітородного періоду.

Слизова оболонка, як і в нормі, поділена глибокими щілинами на окремі елементи - так звані листкоподібні або гіллястоподібні складки, від яких відходять окремі трубчасті залози. Останні доходять аж до сполучно-тканинного шару стінки (рис.4.6.). Глибинні відділи трубчастих залоз кістоподібно розширені та виповнені сіткоподібним нитчастим білково-полісахаридним секретом з включеними в нього гранулами різних розмірів, інтенсивно забарвлених реактивом Шифа у червоний колір.

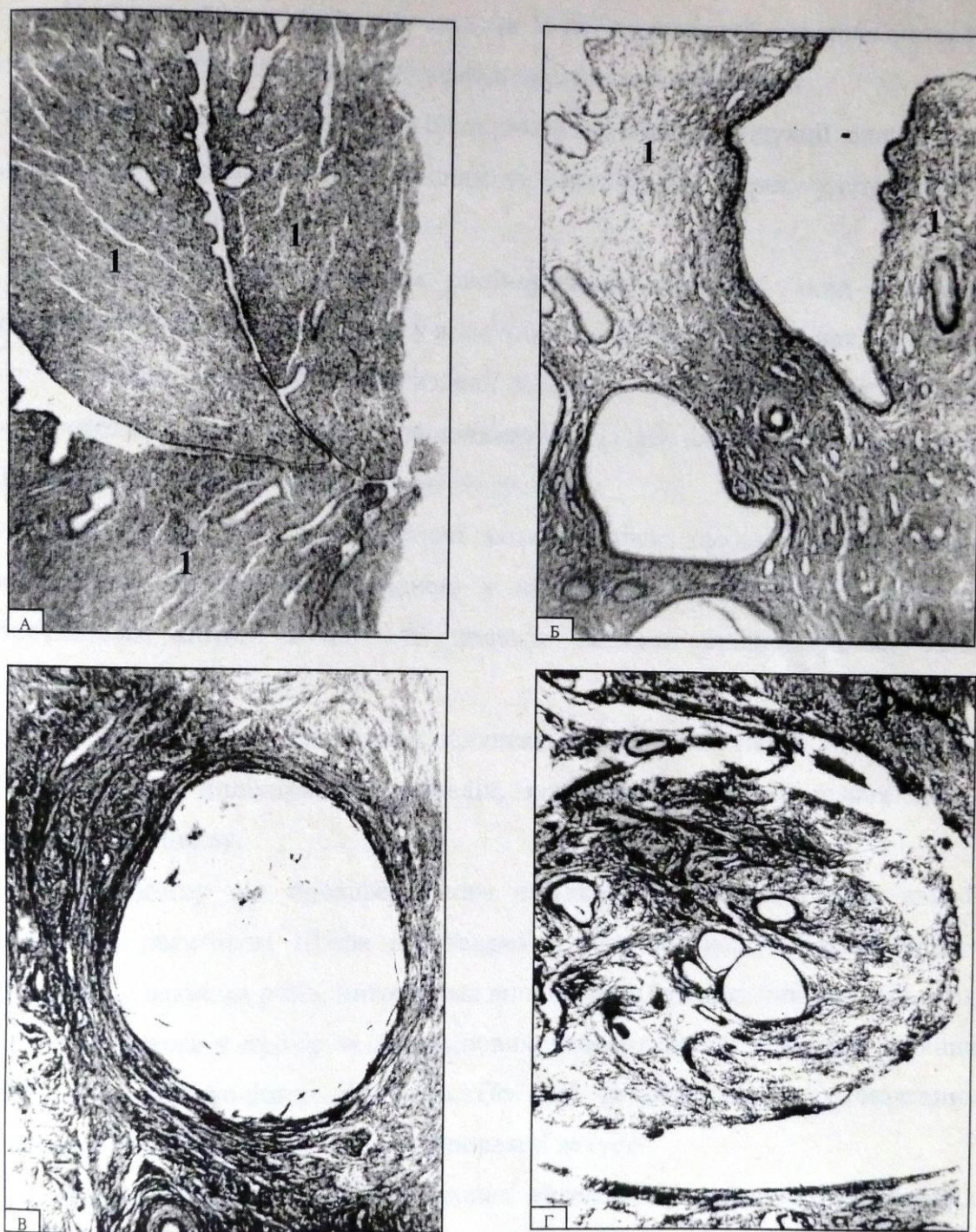


Рис. 4.6. Ендоцервікс. Листкоподібні складки (1) на горизонтальному (А) та вертикальному (Б) зрізі шийки. В - кістоподібна трансформація залози, пов'язана зі склерозом навколишньої строми. Г - трансформація листкоподібної складки у "поліп" викликана набряком ендоцервіксу. А,Б - забарвлення гематоксилин-еозином; В - забарвлення за ван Гізоном; Г - імпрегнація сріблом. МБД-6; об. 3,5; фотоок. 10.

В інших залозах можна бачити як ШЙК-позитивний матеріал утворює нитчасті структури з оптично прозорими проміжками між ними.

Таким чином вдається прослідкувати всі стадії продукції слизу - від апокринової секреції окремих краплин до полімеризації секрету у сіткоподібні нитчасті утворення.

Залози викладені високим циліндричним епітелієм, який у різних ділянках ендocerвіксу перебуває у відмінних функціональних станах.

В одних місцях епітелій низький з повною відсутністю ознак секреції, ледь помітною цитоплазмою та видовженими ядрами клітин, які поділяються. Прозір цих залоз дуже вузький, слиз відсутній.

Цікаво, що такі проліферуючі залози оточені пухкою ретикуліновою волокнистою сполучною тканиною з наявністю у ній великої кількості стромальних клітин. Колагенові волокна навколо проліферуючих залоз відсутні.

На інших більш глибинних ділянках розгалужень тієї ж самої залози можна бачити циліндричний епітелій, який знаходиться у різних фазах секреторного циклу.

На відміну від проліферуючого епітелію, цитоплазма таких клітин забарвлена реактивом Шифа в інтенсивно рожевий колір. Висота клітин збільшена у декілька разів, цитоплазма виповнена ШЙК-позитивним секретом, який виділяється у прозір за апокриновим типом секреції у вигляді дрібних глобул та ниткоподібних утворень. По мірі синтезу секрету у базальних відділах клітин з'являються оптично порожні вакуолі.

При накопиченні секрету у процесі кістозної трансформації глибинних відрізків залоз, епітелій, що їх викладає, стає кубічним, злущується, продукція слизу затихає, а наявний у залозах секрет розбавляється оптично прозорою рідиною, та частково конденсується у колоїдоподібну масу. Епітелій при цьому майже повністю гине. Строма навколо секретуючих залоз втрачає

клітинність, колагенізується, збагачується судинами артеріолярного типу. Кількість капілярів зменшується. Вказані зміни строми ендocerвіксу у місцях кістоподібної трансформації залоз призводять до того, що межа між власне слизовою та сполучнотканинним шаром уразової шийки стає нечіткою. При цьому глибинні відділи залоз частково проникають аж у сполучнотканинний шар, оточуючись там грубою колагеновою тканиною та кістозно трансформуючись (див.рис.4.6).

Перехід слизової оболонки уразової шийки в **ендометрій** відбувається поступово, утворюючи своєрідну **перехідну зону** (рис.4.7). У поверхневому шарі ендocerвіксу перешийка залози залишаються характерними для ендометрію, а епітеліальна вистелка каналу не формує жодних складок, в той час як у стромі відбувається перехід від типової цитогенної строми ендометрію, багатой на клітини та бідної на волокна і судини, до строми, характерної для ендocerвіксу, у якій багато капілярів, артеріол, ретикулінових та колагенових волокон.

Крім того, межа між ендометрієм та ендocerвіксом у жінок фертильного віку не є різкою та горизонтальною - у вертикальних площинах вона має вигляд зубчастої лінії. Тому на одному і тому ж рівні вертикального зрізу ближче до прозору каналу може розташовуватися слизова типової ендометріальної будови, тоді як у більш глибинних відділах на тому ж рівні вона має характерні ознаки ендocerвіксу (див.рис.4.7).

Одже можна стверджувати, що не тільки у районі зовнішнього вічка цервікального каналу, але і у зоні перешийка існує свого роду верхня перехідна зона змінної будови слизової (ендocerвіксу).

Капітальні відділи слизової з типовим для ендocerвіксу епітелієм, який викладає залози та саму поверхню каналу, характеризуються значним розширенням вивідних протоків та глибинних розгалужень аденомерів. Внаслідок вказаного утворюються псевдопипкові структури, що випинають у прозір шийкового каналу. З іншого боку, глибинні відділи шийкових залоз

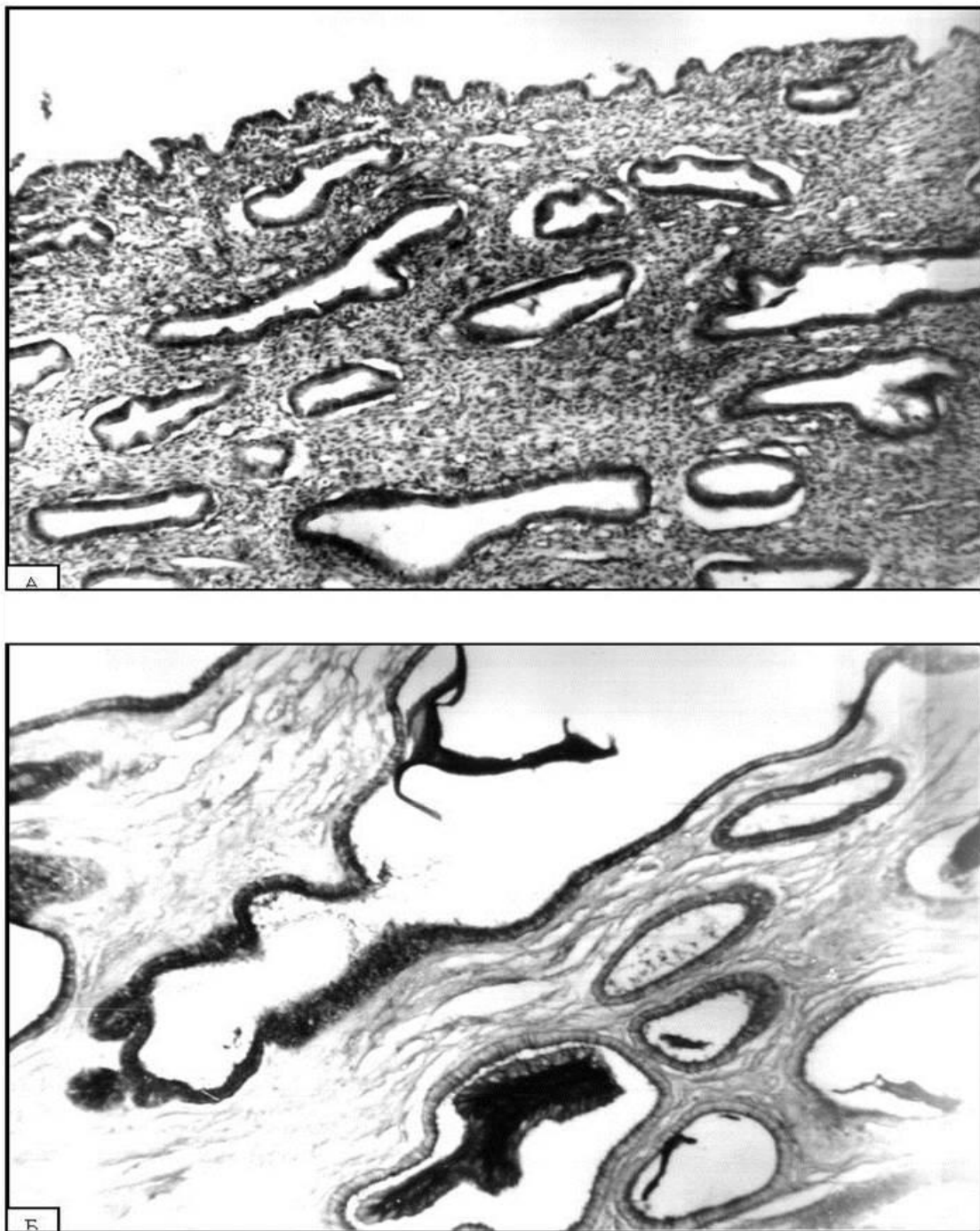


Рис. 4.7. Верхня перехідна зона ендочервіксу: поверхневий шар - типовий ендометрій (А); глибинний - носить характер ендочервіксу (Б). А - забарвлення толюїдиновим синім при рН-3,0 (сіалові кислоти). Б - ШІК-реакція. МБД-6: об. 3,5; фотоок. 10.

перетворюються на несправжні, тобто кістоподібні, та справжні кістозні порожнини діаметром у декілька міліметрів.

Епітелій шийкового та ендометріального типів вдається легко диференціювати при постановці реакції ШІК. В ендометріальній слизовій PAS-позитивні речовини наявні у невеликій кількості, головним чином в оболонках клітин та у базальній частині цитоплазми, під ядрами. Апокринова секреція тут носить слідовий характер.

Епітелій цервікального типу відрізняється накопиченням PAS-позитивних гранул секрету в над'ядерній частині клітин з інтенсивною апокриновою секрецією та наявністю у залозистих прозорах яскраво забарвленого у рожево-фіолетовий колір ШІК-позитивного слизу.

У **перехідній зоні** деякі залози мають у своєму складі клітини обох типів.

Ще більший гетероморфізм слизової різних відділів уразової шийки відмічають з боку її **стромальних** структур. Для слизової ендометріального типу характерним є аргірофільний войлок, який формує ніжну сіточку навколо залоз. У останній розміщуються клітини ендометріальної цитогенної строми. Між ендометріальними залозами проходять окремі артеріоли та капіляри.

Строма ж ендоцервіксу є **двокомпонентною**: ніжноаргірофільною у безпосередній близькості до покривного та залозистого епітелію, та значно збагаченою колагеном на межі із сполучнотканинною частиною уразової стінки (рис.4.8). Крім того, вона густо насичена артеріолами з розвиненим м'язовим шаром та синусоїдальними капілярами.

Таким чином, **верхня третина** ендоцервіксу виділяється значним гетероморфізмом.

Що стосується причин розширення вивідних протоків та залоз з утворенням псевдопипкових та кістоподібних утворень, то, з нашої точки зору, провідну роль у їх морфогенезі відіграють стромальні зміни.

Останні у вказаних місцях характеризуються абсолютним переважанням грубоволокнистої колагенової строми не тільки в товщі слизової, але і

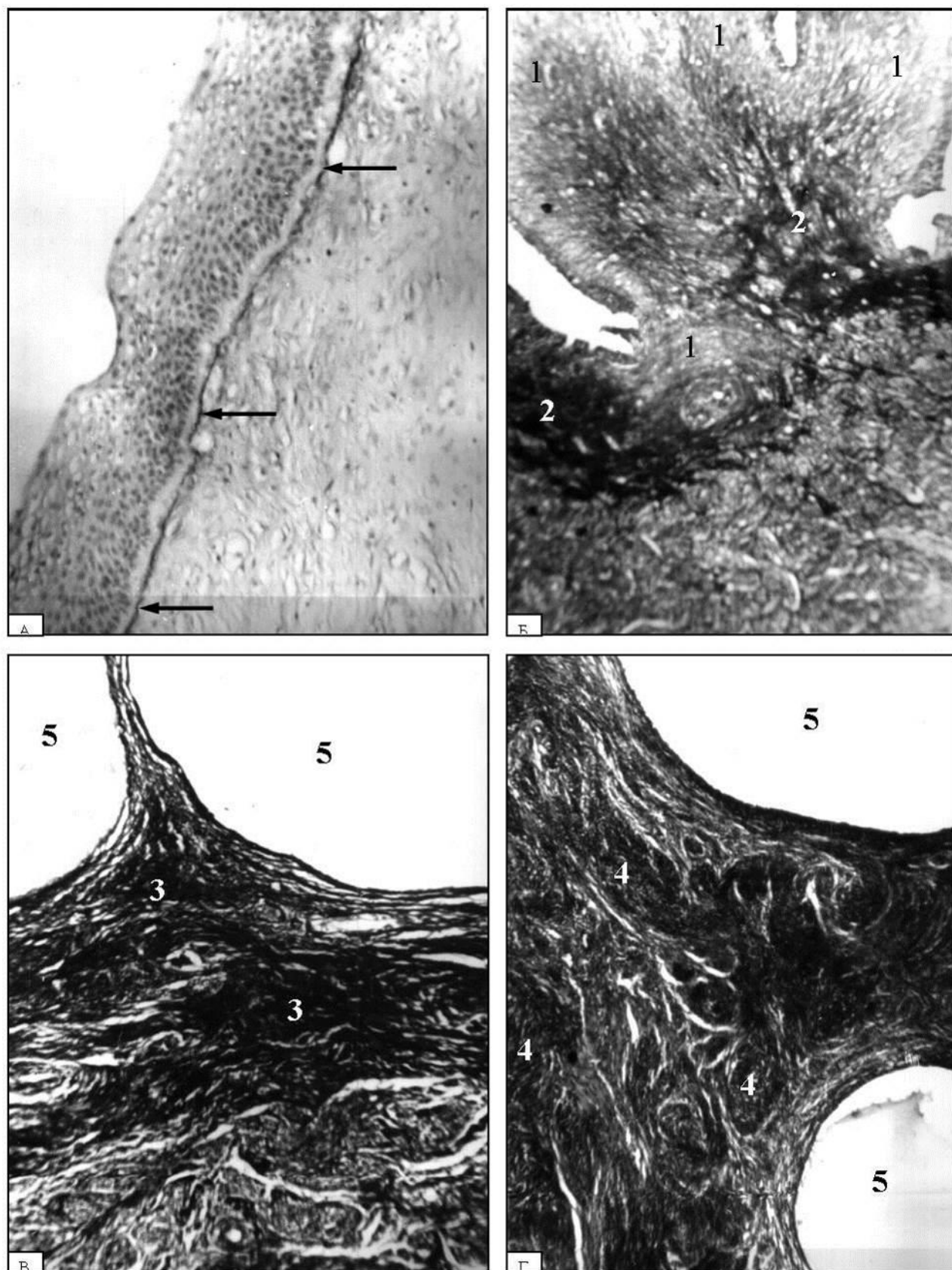


Рис. 4.8. Еластичні волокна (↑) у складі базальної мембрани стабільної частини порції (А). Двокомпонентна строма ендочервіксу: ретикуліновий каркас субепітеліальних ділянок листкоподібних складок (1) та грубий колагеновий войлок (2) у центрі складок на межі з частковим сполучнотканинним шаром. М'язова метаплазія слизової (3) та окремих часток сполучної тканини (4). Склероз перигландулярної строми та кістозна трансформація залоз (5). А - забарвлення на еластику, Б,В,Г - імпрегнація сріблом. МБД-6: А - об.9, Б,В,Г - об. 3.5, фотоок. 10.

фібробластів з утворенням невеликих м'язових жмутиків, розміщених під епітелієм (див.рис.4.8).

Таким чином, ущільнення строми, ретракція колагенових волокон та скорочення гладком'язових клітин саме і є, з нашої точки зору, тією рушійною силою, що призводить до ексквізитного розширення ендocerвікальних залоз.

Верхня межа розширених залоз розпочинається безпосередньо в зоні переходу ендометрію в ендocerвікс. Деколи майже на протязі одного сантиметру можна бачити, що люменальна половина ендocerвіксу побудована за типом ендометрію, тоді як базальна має вигляд типового ендocerвіксу з перетворенням окремих розширених залоз у кісти, що мають класичну будову Наботових яєчок.

Вищеописане нашарування ендометрію на ендocerвікс за своїм пато- та морфогенезом залишається нез'ясованим. У всякому разі вказану особливість будови **перехідної верхньої частини ендocerвіксу** слід враховувати при інтерпретації зіскрябів та біопсій.

Вищеописане пояснює можливість розвитку добре відомих в акушерській практиці відхилень у імплантації заплідненого яйця: перешийкова і шийкова вагітність та *placenta praevia*.

З точки зору гістопатолога, вищевказана картина у невеликих шматочках зіскрябу або біопсіях може хибно розцінюватися як ендометріоз уразової шийки.

У **середній** та **нижній** частині шийкового каналу будова ендocerвіксу дещо інша. *Plicae palmatae* витончуються і на поперечних зрізах виглядають як псевдопипкові та поліпоподібні утворення; борізки між ними навпаки значно розширюються та поглиблюються.

Ендocerвікс середньої та нижньої частини шийки умовно можна поділити по висоті на дві частини - однакові за товщиною але різні за будовою.

Базальна частина слизової характеризується кістозно розширеними донними відділами цервікальних залоз та широко розкритими вивідними протоками. При цьому розміри псевдокістозних розширень зменшуються у каудальному напрямку (див. рис.4.2).

Строма навколо розширених залоз та протоків представлена густою сіткою колагенового войлоку, а навколо кістоподібних залоз утворюються щільні гомогенні поля колагену з ознаками гіалінозу (див. рис.4.6.;4.8).

Колагеновий войлок з латерального боку різко переходить у часткову сполучнотканинну частину уразової стінки, а з медіального у вигляді розпливчастої межі - у ніжноретикулінову аргірофільну дрібновічкувату сітку поверхневого шару ендocerвіксу.

Крім того, у стромі базальної частини слизової подекуди зустрічають жмутики гладком'язових волокон. Що стосується стромальних клітин, то їх кількість по всій товщі слизової залишається приблизно однаковою. Таким чином, ендocerвікс має досить чіткі відділи: базальний та поверхневий. Для **базального** шару типовим є грубоволокниста колагенова строма, кістоподібні залози та їх розширені вивідні протоки, гладком'язова метаплазія фібробластів і велика кількість артеріол.

Поверхневий шар слизової характеризується псевдопипковою будовою (через те, що на нього припадають верхні частини листкоподібних складок), має ніжну ретикулінову аргірофільну строму, багату на широкі капіляри та звичайні фібробласти. Залози мало розгалужені і досить густо розташовані; вони є трубчастими - типовими для ендocerвіксу.

У напрямку до зовнішнього вічка цервікального каналу слизова оболонка спрощує свою будову. Листкоподібні складки з поверхні викладені майже гладким, без виїмок та залозистих розгалужень, епітеліальним пластом, що глибоко, аж до сполучнотканинного шару шийки, поділяє слизову оболонку на складки та поліпоподібні вирости (див.рис.4.6).

Строма складок місцями втрачає ретикуліновий компонент, стає грубоволокнистою, колагеновою. В центрі складок проходять пучки артерій та артеріол, які розгалужуються на сітку широких субепітеліальних капілярів. Навколо судин інколи зустрічають невеликі жмутики гладком'язових клітин.

Лише під покрівним циліндричним епітелієм залишається тонкий шар ретикулінової стромы з накопиченням у ньому поодиноких невеликих лімфоїдноклітинних інфільтратів.

Таким чином, окремі листкоподібні складки каудальної частини ендocerвіксу майже детально можуть повторювати будову деяких різновидів поліпів уразової шийки за виключенням їх розмірів (див. рис.4.6.).

Підсумовуючи, слід вказати, що товщина слизової поступово потовщується у каудально-капітальному напрямку, починаючи від зони змінної будови, де вона представлена фактично одним шаром циліндричного епітелію та поодинокими коротенькими залозами. Потовщення відбувається спочатку за рахунок поглиблення боріздов та виїмок між листкоподібними складками, а потім за рахунок кістоподібного розширення глибинних відділів залоз ендocerвіксу та проліферації залозистих розгалужень у поверхневому шарі слизової. Останнє надає складкам середньої та верхньої частини ендocerвіксу схожості до мікроскопічних аденоматозних поліпів. Інтенсивність процесу кістоподібної (аденоматоїдної) трансформації ендocerвіксу, як не дивно, наростає знизу вгору, де окремі залози перетворюються у типові Наботові яєчка. У жінок похилого віку (див. далі) процес кістоутворення охоплює весь ендocerвікс та досягає значно більшого розвитку, ніж у дітородних.

Таким чином, розповсюджене уявлення про Наботові яєчка як випадкові структури, що виникають у зоні змінної будови порції, внаслідок перекриття вивідних протоків залоз лускатим епітелієм при загоєнні так званої гінекологічної ерозії, або ектропіону не відповідає дійсності.

Строма власне слизової оболонки уразової шийки під впливом статевих гормонів може повністю перебудовувати свою структуру у напрямку до утворення дифузного або вогнищевого **фіброїду**.

Останнє проявляється перш за все у інтенсивній проліферації стромальних клітин та набутті ними ознак, характерних для гладком'язових (рис.4.9). Виходячи з вказаного, слід вважати, що стромальні клітини власне слизової оболонки уразової шийки належать до класу **міофібробластів**.

Таким чином, строма власне слизової оболонки за певних обставин відрізняється тим, що вона складається з товстих новоутворених пучків гладком'язових клітин з характерними витягнутими ядрами, усіяними дрібнодисперсним хроматином червоного кольору. Цитоплазма клітин характеризується блідо-рожевим забарвленням "азаном" та наявністю оптично прозорих вакуолей.

Проміж гладком'язових клітин можна бачити ніжний сполучнотканинний каркас з ретикулінових та колагенових волокон. У проміжках між вказаними гладком'язовими пучками розташовуються артеріальні та венозні судини, оточені грубим колагеновим войлоком.

Відсутність розгалужень артерій та вен серед гладком'язових клітин та розмежованість їх полями колагенових фібрил, безперечно свідчить про те, що пучки гладком'язових волокон є новоутвореними.

Розташовуються вони, переплітаючись між собою, переважно циркулярно, утворюючи навколо каналу своєрідний патологічний товстий "м'язовий жом". Останній, безумовно, не має функціонального значення і лише суттєво потовщує слизову.

Що стосується навколозалолистого пухкого стромального шару, то стромальні клітини його в цих випадках теж набувають властивостей гладком'язових, але, на відміну від основної строми власне слизової, тут гладком'язові волокна розташовуються пухко, не утворюючи жодних упорядкованих надклітинних структур. Слід відмітити, що розміщені у такій

слизовій судини трансформуються в артеріоли та артерії з товстою гарно розвиненою гладком'язовою стінкою. Глибинні відділи залозистих розгалужень при цьому, як було відмічено вище, розширюються, що супроводжується ретенцією слизу та кістоутворенням.

Окрім описаної дифузної фібролейоміоматозної гіперплазії слизової, деколи зустрічають типові фіброїдні вузлики мікроскопічних розмірів (див. рис. 4.9.).

Зона змінної будови (трансформації) уразової шийки (рис.4.10). Морфологічний аналіз її у жінок зрілого віку наштовхується на труднощі, пов'язані з постійним багаторазовим переміщенням межі між лускатим та циліндричним епітеліями, зумовленими як віковими так і циклічними гормональними зрушеннями в організмі жінки (фізіологічна ерозія).

Морфологічні знахідки та терміни "гінекологічна ерозія", "ектропіон", "ерозія, що загоюється" та "загоєна ерозія" насправді можуть зовсім не відповідати дійсності через те, що процес переміщення межі між епітеліями на момент взяття біопсії, міг мати довгу попередню історію.

Наприклад, залози, розташовані під лускатим епітелієм, які розцінюють як ознаку ерозії, що загоїлася, у дійсності можна спостерігати у випадках, коли навпаки відбувається повторне розширення зони, вкритої циліндричним епітелієм.

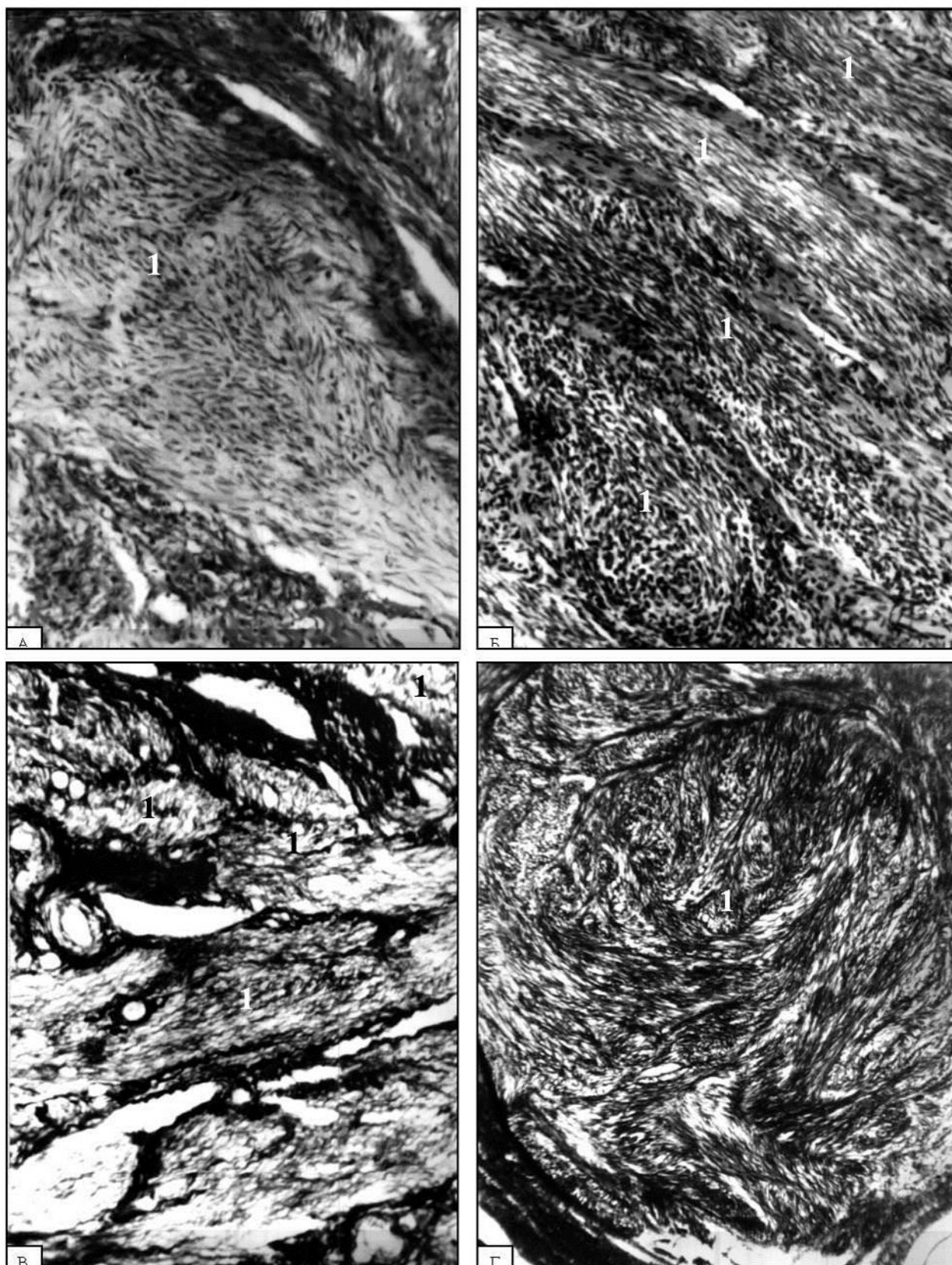


Рис. 4.9. М'язова метаплазія сполучнотканинних часток (1): вогнищева (А); розповсюджена (Б,В); вузловата (Г). А - забарвлення за ван Гізоном; Б - забарвлення гематоксилін-еозином; В - імпрегнація сріблом; Г - забарвлення "азаном". МБД-6: А,Б,В - об.9; Г - об. 3,5; фотоок. 10.

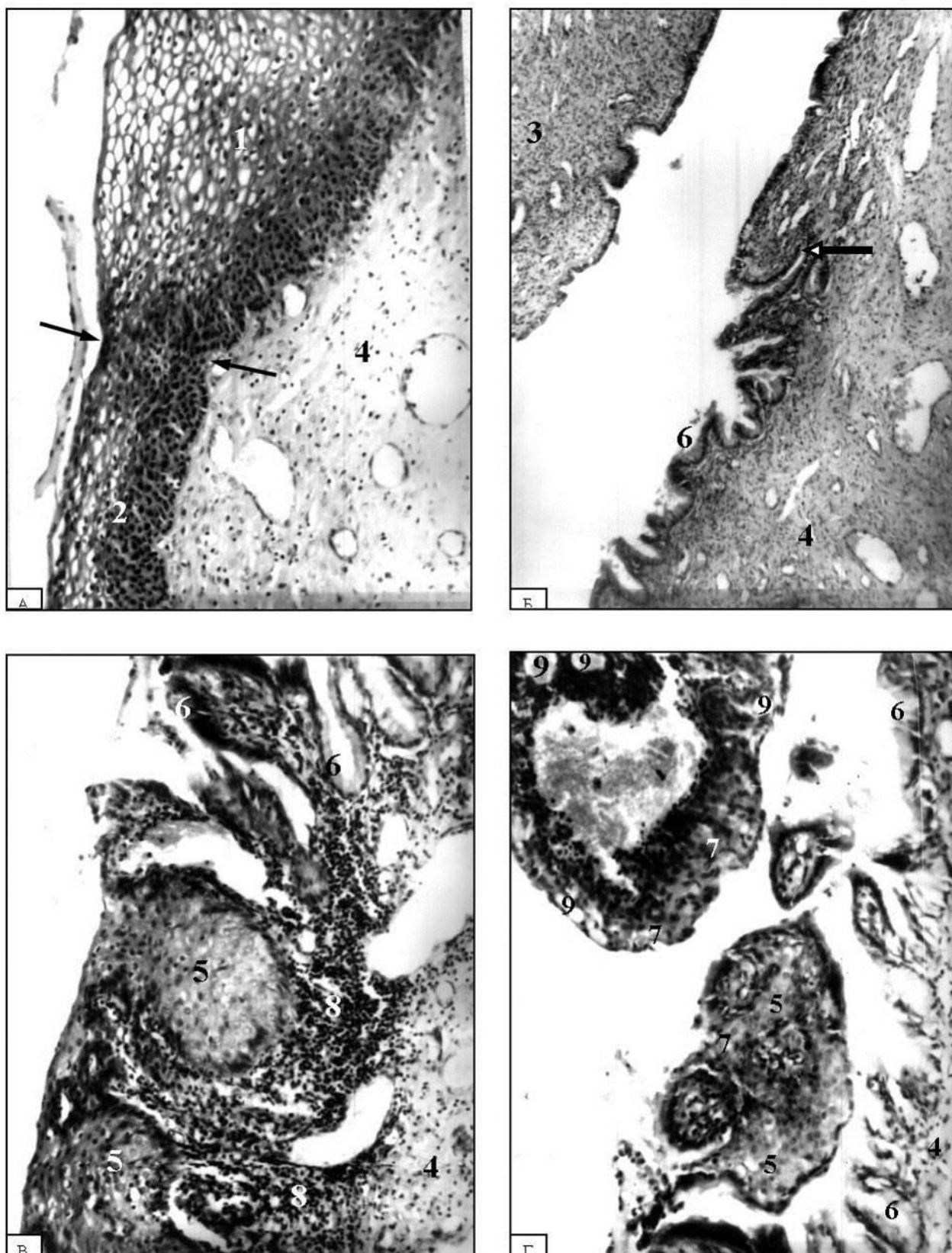


Рис. 4.10. Зона змінної будови уразової шийки ("ерозія, що загоюється") - межа (↑) між зоною трансформації (1) та стабільною (2) частиною порції. Б - верхня межа зони трансформації (↑). Остання каудальна листкоподібна складка (3); строма порції (4). В,Г - міжепітеліальна межа: лускатий епітелій (5); циліндричний епітелій (6); "резервно-клітинна" гіперплазія (7); імунне запалення (8). Ендотропна секреція (9). Забарвлення гематоксилін-еозином. МБД-6: А,В,Г - об.9; Б - об.3,5; фотоок. 10.

Тобто, для вирішення питань діагностики найважливіше значення має напрямок змін, що відбуваються у порції на межі епітеліїв.

Останнє вдається визначити тільки при врахуванні стромально-паренхіматозних відношень, що складаються у зоні змінної будови.

Згідно до наших спостережень верхньою межею зони змінної будови гістотопографічно слід вважати каудальну сторону виїмки після останньої (самої нижньої) листкоподібної складки ендocerвіксу. З цього місця власне розпочинається поверхня порції, частина якої, що покрита циліндричним епітелієм, обмежує зовнішнє вічко цервікального каналу (див.рис.4.10).

Починаючи від останнього і до склепіння порція викладена багат шаровим лускатим епітелієм.

Межа зони змінної будови (трансформації) з латерального боку - тобто з власне порцією (стабільною її частиною), може бути визначена гістотопографічно досить чітко.

Лускатий епітелій, що викладає власне порцію, однаковий за товщиною та має лінійну межу з підлеглою сполучною тканиною. У складі його базальної мембрани прослідковують досить чіткий компонент із ніжних еластичних волокон (див. рис.4.8.).

У зоні трансформації властивості лускатого епітелію різко міняються. Він значно потовщується (інколи майже у два рази). Відмічають явища акантозу - утворення глибоких пипкових виростів у строму, що є наслідком активації проліферативного процесу у кожній структурно-функціональній одиниці лускатого епітелію. У епітеліальних відростках зустрічають фігури мітозу. За рахунок надлишкового накопичення шипуватих клітин у акантотичних виростах, втрати здатності до значного накопичення глікогену проліферуючими епітеліальними клітинами та посиленням явищ паракератозу порушується характерна для лускатого епітелію порції стратифікація.

Крім того, у місцях проліферації епітелію змінюється гістотопографія гіалуронової кислоти та інших глікозаміногліканів: на відміну від звичайного

лускатого епітелію, останні з'являються в усіх клітинах, а не тільки у базальному шарі.

Таким чином, у зв'язку з описаним, цілком можливо, що при цитологічному дослідженні окремих клітин зони змінної будови у багатьох випадках можна спостерігати явища, подібні до інтраепітеліальної неоплазії (дисплазії) того чи іншого ступеня.

Що стосується строми порції, то остання різко відмінна від сполучної тканини ендоцервіксу та стромального шару уразової стінки. Вона не має часткової будови, а складається з широких ділянок, утворених грубими колагеновими жмутками. У порції відсутній підепітеліальний ретикуліновий шар, якщо не рахувати базальну мембрану.

Строма порції насичена надзвичайно великою кількістю судин - переважно широко розкритими повнокрівними венами. Проміжна аморфна речовина багата на 1,2-глікольні групи, особливо у інтимі та субінтимальних ділянках судин.

Що стосується глікозаміногліканів, то, по-перше, слід відмітити високу концентрацію у стромі порції лаброцитів. Останні розміщуються у стромі уразової шийки, як під лускатим, так і під циліндричним залозистим епітелієм. Гіалуронова кислота та хондроїтин-сірчані кислоти у проміжній речовині сполучної тканини порції розподіляються рівномірно.

У зоні змінної будови (трансформації) відмічають перехід строми, характерної для порції, у строму, властиву слизовій цервікального каналу. Такий перехід характеризується наявністю під міжепітеліальною межею прошарка пухкої ретикулінової аргірофільної тонковолокнистої дрібновічкуватої сіточки, насиченої великою кількістю проліферуючих капілярів.

Якщо під багат шаровим лускатим епітелієм капілярні петлі глибоко вдаються між проліферуючими виростами епітеліальних структурних одиниць,

то у місцях, покритих циліндричним епітелієм, вирости капілярних петель формують мікропипкові структури, викладені циліндричним епітелієм.

На відміну від ендocerвіксу, з його глибоко розгалуженими аденомерами, у зоні змінної будови утворюються лише прості короткі трубчасті малорозгалужені залози (рис.4.11).

Циліндричний епітелій зони змінної будови відрізняється від покрівного епітелію власне ендocerвіксу. Якщо останній виглядає кубічним, чітко однорядним з вузьким обідком цитоплазми та слабо вираженими ознаками продукції слизу, на що вказує не тільки аналіз будови клітин, але і невеликий вміст нейтральних та кислих мукополісахаридів у їх цитоплазмі, то циліндричний епітелій зони змінної будови має інші характеристики.

Він відрізняється багаторядністю у розташуванні ядер, стає високим, призматичним, його цитоплазма вакуолізується. В ній накопичуються секреторні гранули слизу, переважно у над'ядерних ділянках, надзвичайно багаті нейтральними та кислими мукополісахаридами. У деяких клітинах спостерігають порушення виділення секрету із затримкою останнього у цитоплазмі, що надає слизовій місцями кріброзного вигляду. Вдається спостерігати також явища ендотропної (полярна зміна фізіологічної вісі клітини) секреції - тобто накопичення слизу між базальним полюсом клітини та базальною мембраною. Останнє супроводжується атракцією нейтрофілів (див.рис.4.10).

Вище описаний багаторядний циліндричний епітелій може справляти враження явища, відомого як резервно-клітинна гіперплазія.

Справжній зміст секреторної активності циліндричного епітелію, що супроводжується закономірним зниженням його проліферативної активності, з'ясувати важко. Але, так чи інакше, воно асоціюється із заміщенням циліндричного епітелію лускатим.

Строма під таким циліндричним епітелієм втрачає ретикуліновий компонент, характерний для ендocerвіксу, і набуває властивостей строми

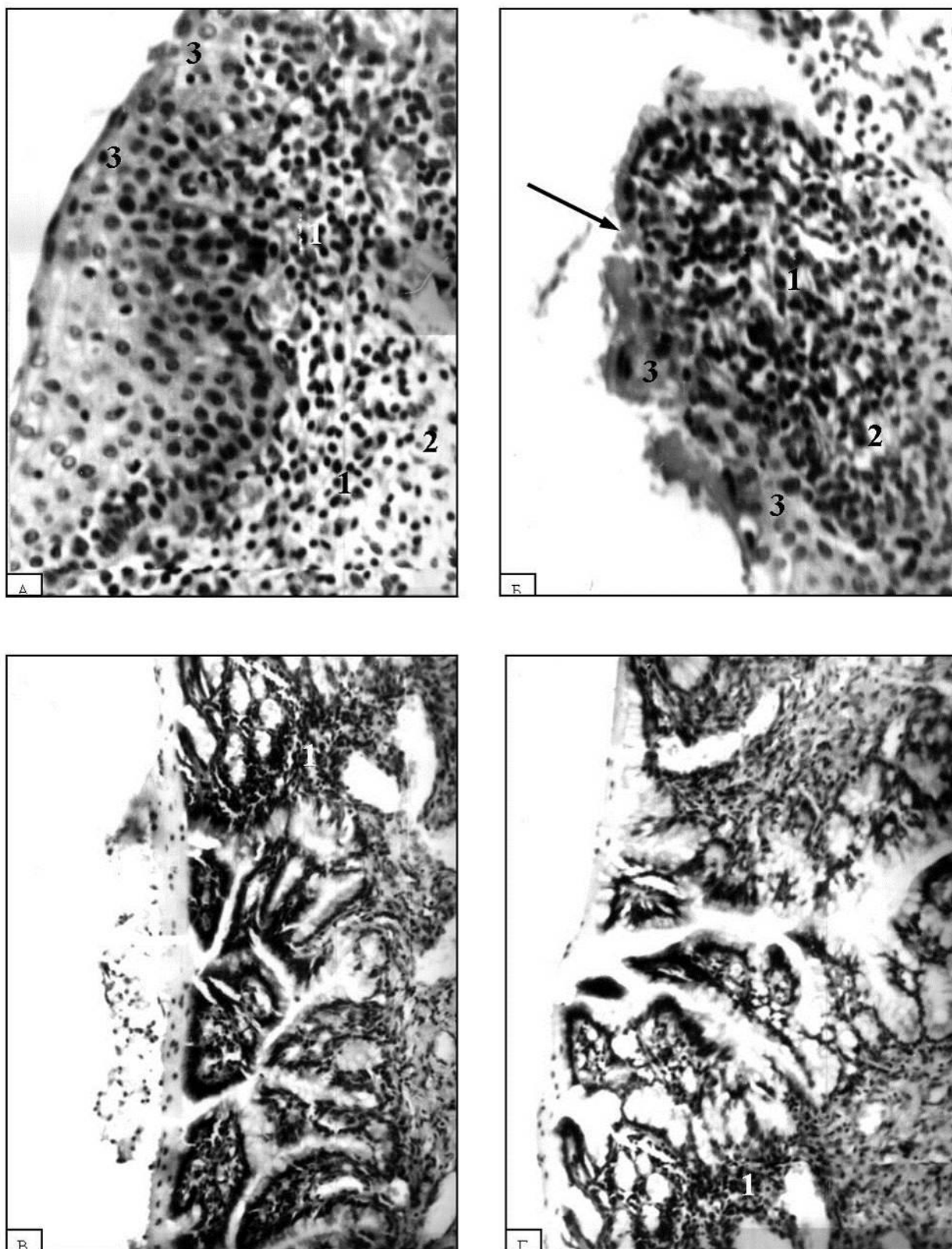


Рис. 4.11. Зона змінної будови (утворення "ерозії"). А - імунне запалення (1), реструктуризація строми (2) та витончення лускатого епітелію (3). Б - заміщення лускатого епітелію (3), що відмірає та злушується, циліндричним (↑) з утворенням пупкової (В) та залозистої (Г) "ерозії". Забарвлення гематоксилін-еозином. МБД-6: А,Б - об. 20; В,Г - об. 9; фотоок. 10.

власне порції.

Межа між епітеліями не є різкою. Острівці багатошарового лускатого епітелію можуть з'являтися також ізольовано на верхівках окремих пипок слизової. З іншого боку, лускатий епітелій може витіснити циліндричний із залозистих крипт. Накінець, під лускатим епітелієм зустрічають залишки секреторних відділів залоз, викладених циліндричним епітелієм.

Тим не менше, наявність останніх на момент дослідження зовсім не свідчить про те, що мова йде про заміщення циліндричного епітелію лускатим.

Такий висновок, а його, на жаль, роблять майже всі гістопатологи, не відповідає дійсності по тій простій причині, що пересування міжепітеліальної межі є процесом фізіологічним, який відбувається під впливом гормональних змін циклічно і неодноразово.

У підлеглий стромі на межі епітеліїв постійно спостерігають наявність невеликих лімфоїдно-клітинних інфільтратів. Останні безумовно є **локальною реакцією імунної системи** у місцях метаплазії епітеліїв, яка попереджає проникнення в строму клітин з генетичними (пухлинними) відхиленнями.

Таким чином зона змінної будови (трансформації) порції у жінок дітородного періоду з відсутністю клінічних ознак гінекологічної ерозії характеризується наступним:

1. Строма на всьому протязі зони (у тому числі під циліндричним епітелієм) має властивості, типові для порції.

2. У базальній мембрані зони змінної будови, на відміну від власне порції, відсутній еластичний компонент (відомо, що еластичні волокна у дорослому організмі після їх руйнування не поновлюються).

3. У лускатому епітелії зони стовбурові клітини підвищено активні і утворюють чіткі центри проліферації з порушенням диференціювання клітин та стратифікації епітеліального шару.

4. З боку циліндричного епітелію зони відмічають активну продукцію слизу та порушення механізму його виділення (кріброзні утворення, ендотропна секреція).

5. Пипкові структури та залозисті розгалуження циліндричного епітелію редуковані.

6. Заміна епітеліїв відбувається як за рахунок механічного витіснення один одного, так і, головним чином, за рахунок прямої метаплазії, тобто переміни напрямку диференціювання стовбурових (резервних) епітеліальних клітин.

7. На межі епітеліїв відмічають активацію локальних імунних реакцій.

8. Залишки залоз під лускатим епітелієм не можуть свідчити про напрямок переміщення епітеліальної межі на момент дослідження, оскільки таке переміщення є маятникоподібним і відбувається багаторазово під впливом гормональних зрушень.

РОЗДІЛ 5

ГІСТОХІМІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ТКАНИН УРАЗОВОЇ ШИЙКИ

Позитивну PAS-реакцію (1,2-глікольні групи - реакція МакМануса) у стромі стінки шийки спостерігали дифузно впродовж колагенових волокон. Інтенсивність реакції збільшується до периферії сполучнотканинних часток, там, де колагенові волокна зливаються у широкі жмутики.

Загальне підвищення інтенсивності забарвлення (майже у два рази) є характерним для щільної (колагенової) частини стромы власне ендцервіксу.

Що стосується стромы порції, то у цілому інтенсивність PAS-реакції у ній значно менша, ніж у інших частинах шийки. Виключенням є базальна мембрана та вузька смужка підлеглої сполучної тканини, багатой на капіляри.

Найбільш інтенсивну PAS-реакцію спостерігали у м'язових структурах середнього шару артерій.

Багатошаровий лускатий епітелій накопичує PAS-позитивні речовини у цитоплазмі клітин зовнішньої половини епітеліального шару, що свідчить про інтенсивний синтез ними глікогену (рис.5.1).

У епітеліальному шарі зони змінної будови інтенсивність PAS-реакції значно знижується, а місцями клітини, що продукують глікоген, повністю відсутні.

Що стосується ендцервіксу, то надзвичайно інтенсивне накопичення 1,2-глікольних груп спостерігали у цервікальному слизу, при цьому воно зростало у каудальному напрямку каналу (див.рис.4.7).

Циліндричний епітелій ендцервіксу, на відміну від ендометріальних залоз, регулярно включає надапікальну краплину слизу та дрібні ШЕК позитивні краплини секрету, що відокремлюються від апікальної поверхні клітин.

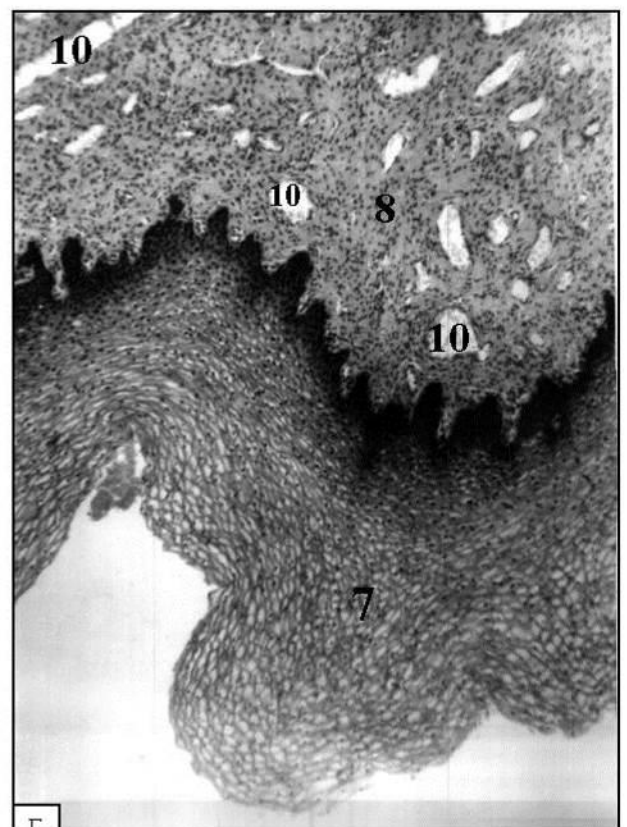
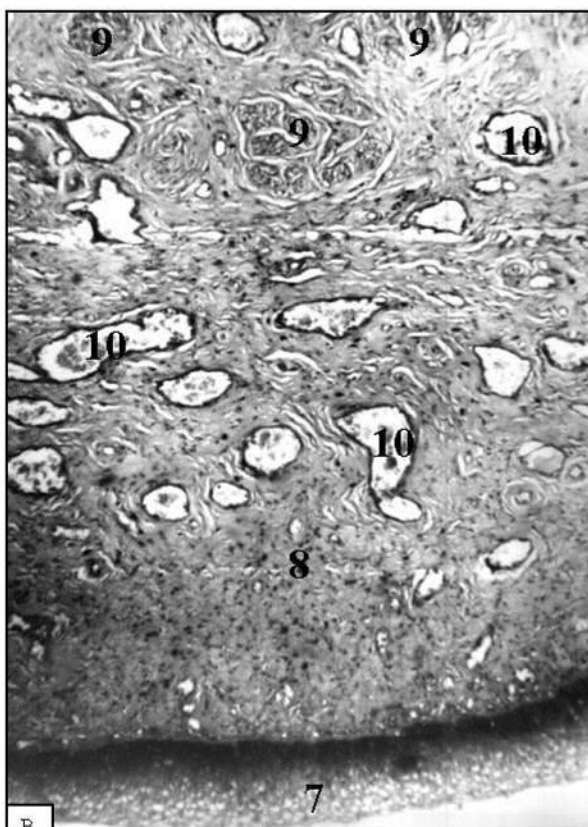
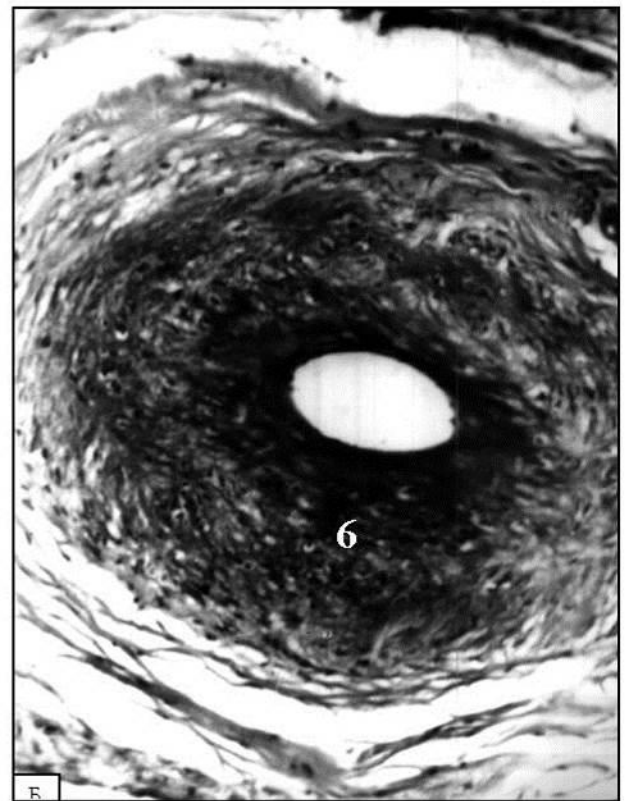
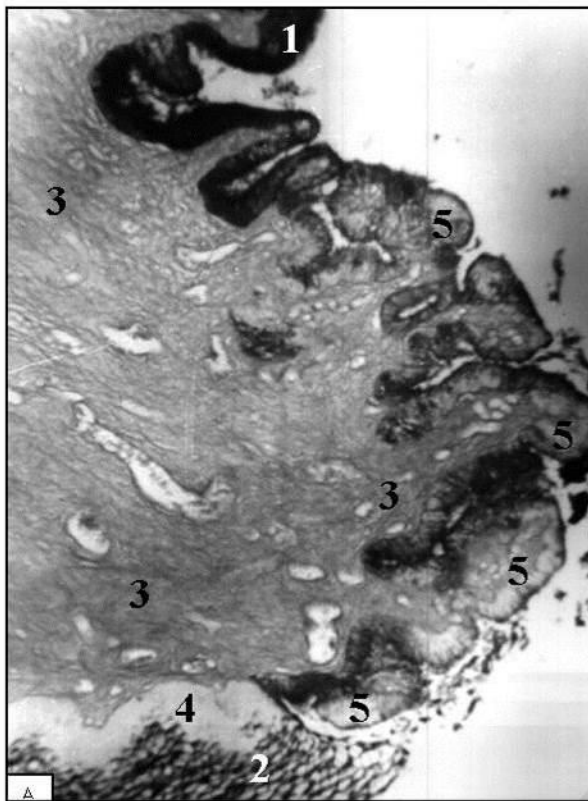


Рис.5.1. Зона змінної будови порції. А - 1,2-глікольні групи ідентифікують у слизу (1) глікогені (2), проміжній речовині стромі (3); відсутні у проліферуючих клітинах мальпігієвого шару (4) та у вогнищах метаблазії (5). Б - гіалуронової кислоти та гепарин насичують субінтимальну зону судин при їх післяпологовому перекалібруванні (6). В - гістотопографія хондроїтин-сірчаніх кислот А і С у тканинах порції: епітелій (7); фібрилярна строма (8); частки стінки (9); вени (10). Г - сіалові кислоти у ядрах клітин порції. А - ШІК-реакція; Б - реакція з толуїдиновим синім при рН=4; В - при рН=4,5; Г - при рН=3. МБД-6:А,В,Г - об. 3,5; Б - об.9; фотоок. 10

Цікаво відмітити, виходячи з оцінки ШЙК-реакції, топографічні коливання продукції слизу на окремих ділянках слизової, що вказує на ритмічність функціонування епітелію.

Що стосується зони змінної будови, то тут циліндричний епітелій характеризується надзвичайно інтенсивним синтезом ШЙК-позитивного секрету, який переповнює клітини і накопичується у ендотропних вакуолях та кріброзних порожнинах, а не тільки на поверхні слизової.

Накінець, ШЙК-реакція дозволяє диференціювати кістозно розширені залози від справжніх Наботових яєчок. В останніх інтенсивність ШЙК-реакції у клітинах та у слизу значно зменшена, що пов'язане з редукцією слизоутворення та атрофією епітелію.

Надзвичайно яскраво виявляє гранули гепарину у цитоплазмі тучних клітин (лаброцитів) реакція з толуїдиновим синім при $\text{pH}=1$.

У більшості останніх гранули знаходяться у цитоплазмі. Лише місцями в окремих групах лаброцитів спостерігали дегрануляцію. Концентрація тучних клітин дещо більша у ендоцервіксі та у субепітеліальній стромі порції і надзвичайно висока у стромі зони змінної будови. Що стосується судин, то тучні клітини зустрічають переважно в адвентиції, причому з такою ж частотою, як і в інших місцях строми (рис.5.2).

Цікаво відмітити наявність інтенсивної фіолетової метахромазії у місцях розростання інтими навколо проліферуючих міофібробластів. Відсутність в цих місцях тучних клітин свідчить про альтернативне походження гепарину. Вказане є надзвичайно важливим пристосувальним процесом, що попереджає тромбоутворення при порушенні ендотеліальної вистелки у місцях адаптативного перекалібрування судин. Це робить останнє дозованим та попереджає випадковий тромбоз.

Локальна концентрація гепарину в інтимі супроводжується також підвищенням концентрації ШЙК-позитивних субстанцій, що співпадає по топографії.

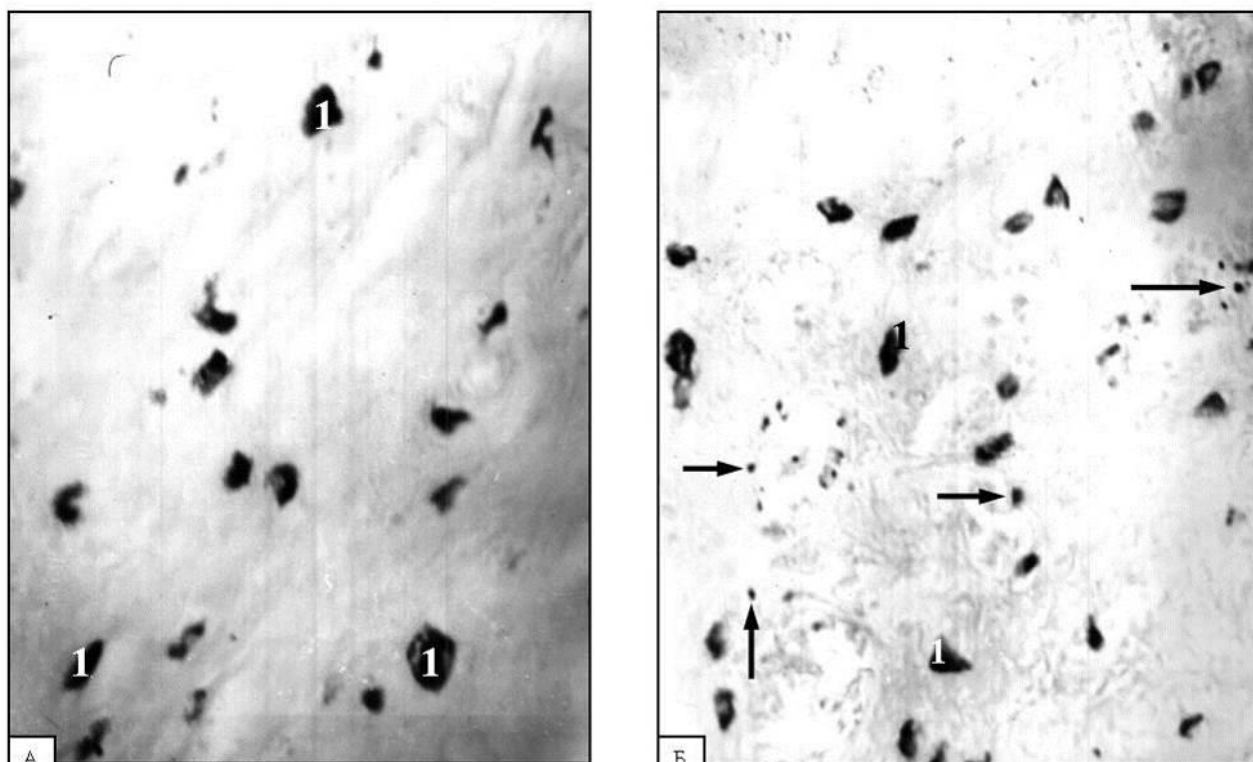


Рис. 5.2. Концентрація лаброцитів, навантажених гепарином у сполучній тканині зони змінної будови піхвової порції (1). Гепаринові гранули у цитоплазмі базофілів крові ($\uparrow$). Реакція з толуїдиновим синім при рН-1. МБД-6: об.20; фотоок. 10.

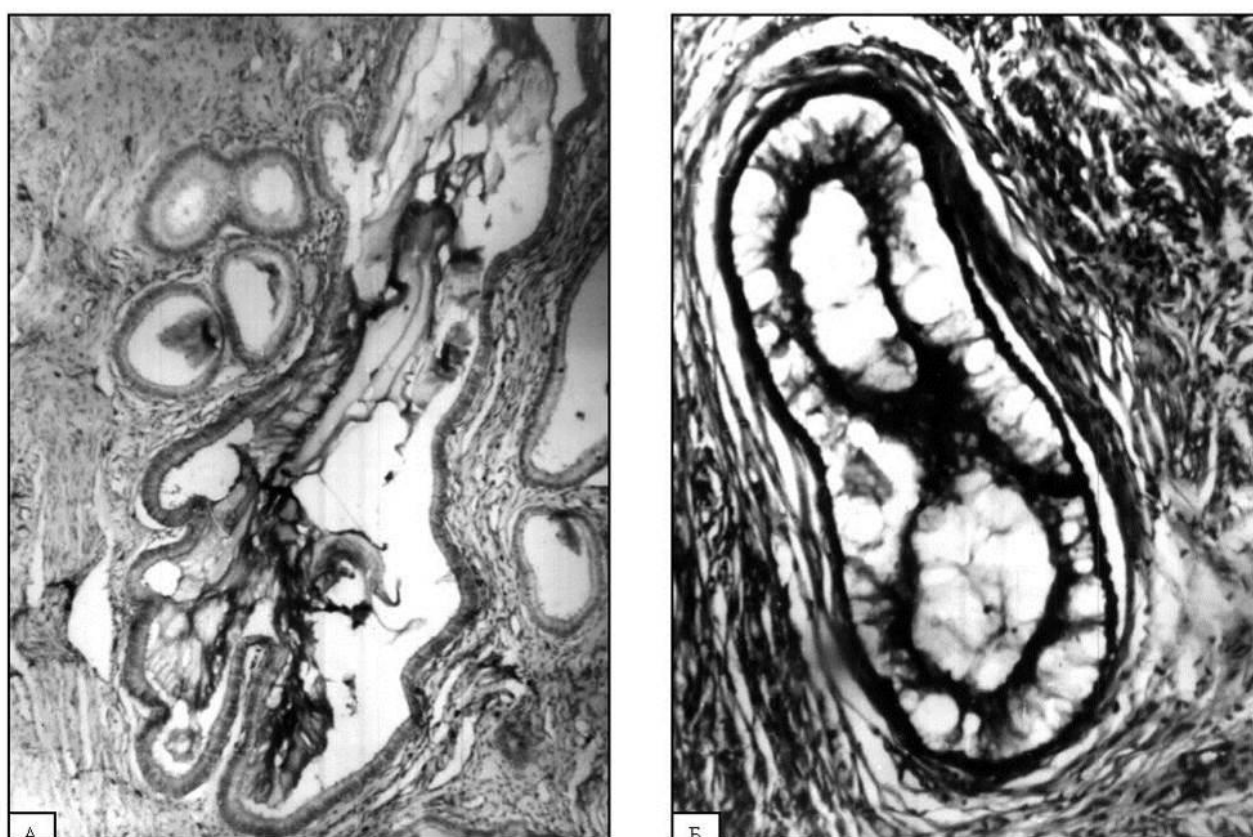


Рис. 5.3. Гістотопографія сіалових кислот (А) та хондритин-сірчанних кислот (Б) у тканинах ендочервіксу. Реакція з толуїдиновим синім при рН=3 (А) та при рН=5,8 (Б). МБД-6: А - об.3,5; Б - об.9; фотоок. 10.

Сіалові кислоти (забарвлення толуїдиновим синім при $pH=3$) дають фіолетову та фіолетово-червону метакромазію у ядерному хроматині усіх клітин як стромы так і епітелію (рис.5.3).

Гранули тучних клітин теж забарвлюються, але інтенсивно синьо. Метахроматичний секрет у вигляді дрібнодисперсних краплин знаходять у цитоплазмі, як лускатого так і циліндричного епітелію. Різниця полягає у тому, що в останньому краплини з ефектом метакромазії значно більші та накопичуються у секреторних вакуолях надядерної області. Слиз, що продукується епітелієм, також дає інтенсивну червону метакромазію.

На препаратах, забарвлених за вказаним методом, можна чітко прослідкувати співвідношення епітеліїв на їх межі у зоні змінної будови.

Особливо цікаво змінюється циліндричний епітелій у зоні трансформації. Там він, як вказано вище, багаторядний, значно потовщений та набуває складчастого вигляду, що на звичайних препаратах розцінюють як резервноклітинну гіперплазію. При цьому відбувається порушення секреторного процесу - весь секрет у вигляді дрібних фіолетових краплин інтенсивно насичує цитоплазму, але не покидає клітину. Внаслідок цього останні перетворюються в міхурці овальної форми. Такі клітини знаходяться переважно у донних відділах залоз, тоді як на поверхні пипок циліндричний епітелій стає кубічним, з вузьким обідком цитоплазми. Кількість останніх зростає, вони нашаровуються одна на одну і перетворюються на пласт лускатого епітелію. Окремі клітини зберігають властивість до продукції слизу, який у вигляді краплин, величиною, порівняльною з розмірами ядра, знаходять в їх цитоплазмі, або він виповнює невеличкі кріброзні порожнини серед новоутвореного пласта лускатого епітелію.

Що стосується самого лускатого епітелію, то вміст сіалових кислот у ньому нерівномірний. Клітини базального шару та епітелій у місцях проліферації у зоні змінної будови, на відміну від клітин, які насичені глікогеном, дають надзвичайно інтенсивний метакроматичний ефект.

Таким чином, виходячи з вище вказаного розподілу сіалових кислот, слід вважати, що так звана резервно-клітинна гіперплазія циліндричного епітелію, яка можливо передує лускатоклітинній метаплазії, є явищем, що сполучає в собі, з одного боку, поділ епітеліальних клітин з утворенням пипкових та залозистих структур, а з іншого боку - зміну генетичного коду їх поведінки: клітини, що контактують з прозором піхви або цервікального каналу, поділяючись, дають пласт багат шарового епітелію, тоді як клітини складок та залоз порушують процес виділення секрету і перетворюються на багаторядний циліндричний епітелій, який складається з клітин, що нагадують келихоподібні.

Гіалуронова кислота (толуїдиновий синій при $pH=4$) дає фіолетову метакромазію у всіх тканинах та клітинах уразової шийки за виключенням еритроцитів (див.рис.5.1)

Що стосується клітин, то яскраву фіолетову метакромазію відмічають у всіх без виключення ядрах. По відношенню до цитоплазми найбільш яскраву метакромазію відмічають у базальному шарі лускатого епітелію та у клітинах циліндричного епітелію зони трансформації з порушеним виділенням слизу, а також у гладком'язових волокнах, що є як у складі м'язового шару артерій, так і у місцях гладком'язової метаплазії фібробластів слизової.

Накінець, важливо відмітити наявність метакроматичного ефекту у проміжній речовині стромы ендцервіксу, особливо у щільному шарі слизової та сполучній тканині порції. Найбільш незначний ефект метакромазії відмічають на ділянках сполучнотканинного шару уразової стінки.

При реакції з толуїдиновим синім при $pH=4,5$ (**хондроїтин-сірчані кислоти А і С**) ядра клітин метакроматичного ефекту не дають. Інтенсивну метакромазію спостерігають у проміжній речовині середнього шару артерій та у субінтимальному проміжку. Крім того, метакромазія є і по ходу колагенових волокон, причому вона значно зростає у місцях дезінтеграції та злиття волокон

між собою, а також навколо новоутворених у результаті метаплазії гладком'язових клітин.

Строма порції, особливо під циліндричним епітелієм зони змінної будови, теж високо метахроматична. Цікаво, що ні циліндричний епітелій, ні слиз метахроматичного ефекту при вказаному рН не викликають (див.рис.5.1).

Найбільш інтенсивну метахромазію при $\text{pH}=5,8$ (**хондроїтин-сірчана кислота В**) відмічають у субінтимальному та м'язовому шарах артеріальних стінок. Що стосується сполучної тканини, то метахроматичним ефектом виділяються пухка строма слизової каналу та строма порції. Найслабший метахроматичний ефект відмічено з боку щільної строми уразової шийки та епітеліїв. Слабким є він і у слизу (див.рис.5.3).

Таким чином, уразова шийка жінок дітородного періоду характеризується вираженим структурно-функціональним гетероморфізмом усіх своїх частин - ендocerвіксу, сполучнотканинної основи стінки, порції та перешийка.

Вказане зумовлюється не тільки станом гормонального дзеркала організму жінки на момент дослідження, але і рефлектує попередню гормональну історію уразової шийки. Врахування останнього вкрай необхідне для розуміння морфогенезу багатьох патологічних процесів, що можуть мати місце у шийці.

РОЗДІЛ 6

ГІСТОФІЗІОЛОГІЯ УРАЗОВОЇ ШИЙКИ У ДІТЕЙ

Уразова шийка у дітей за масою у два рази перевищує уразове тіло. Шийка є утворенням трубчастого вигляду, у стінці якого розрізняють два шари, приблизно рівних за товщиною (рис.6.1).

Зовнішній шар побудований із колагенових волокон товщиною 1-1,5 мкм, що забарвлюються у червоний колір за методом ван Гізона. Міофібробласти діаметром 10-12 мкм, які розташовані між волокнами, відрізняються світлою вакуолізованою цитоплазмою та овальними ядрами діаметром 6-7 мкм, у центрі яких розміщені ядерця.

На тканинному рівні виявляють чітку долькову (часткову) організацію колагеново-фібробластної основи шийки (рис.6.2). Товщина колагенових волокон в зовнішньому шарі часток більша. Внаслідок чого товсті колагенові стрічки у 12-15 мкм чітко підкреслюють межу дольок, що мають у діаметрі 60-80 мкм. Між останніми, крім того, розташовані розгалуження анастомозуючих судин, переважно венозних, діаметром 33-80 мкм, які обрамляють, розділяють та підкреслюють сполучнотканинні дольки.

У латеральних частинах уразової шийки переважають судини артеріального типу, діаметром біля 160 мкм. Вони викладені високим ендотелієм, в їх стінках можна бачити гладком'язові клітини та еластичні мембрани (рис.6.3).

Розподіл судин різного типу нерівномірний: зовні шийка оточена судинами артеріального типу (гілками уразової артерії), від яких відходять кінцеві розгалуження, що пронизують уразову шийку радіально у горизонтальній площині. Діаметр останніх 35-40 мкм. Продовжуючись аж до слизової оболонки, вони розпадаються в ній на капілярні сіті.

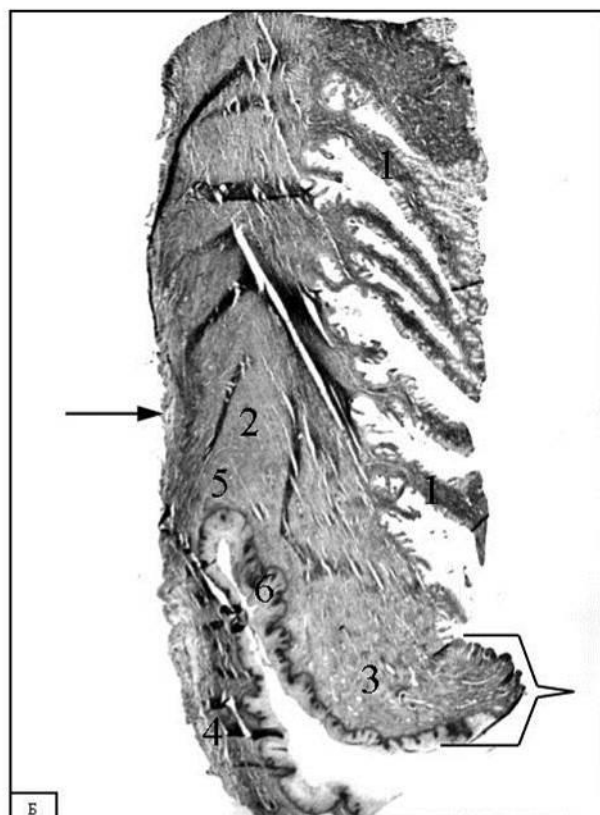
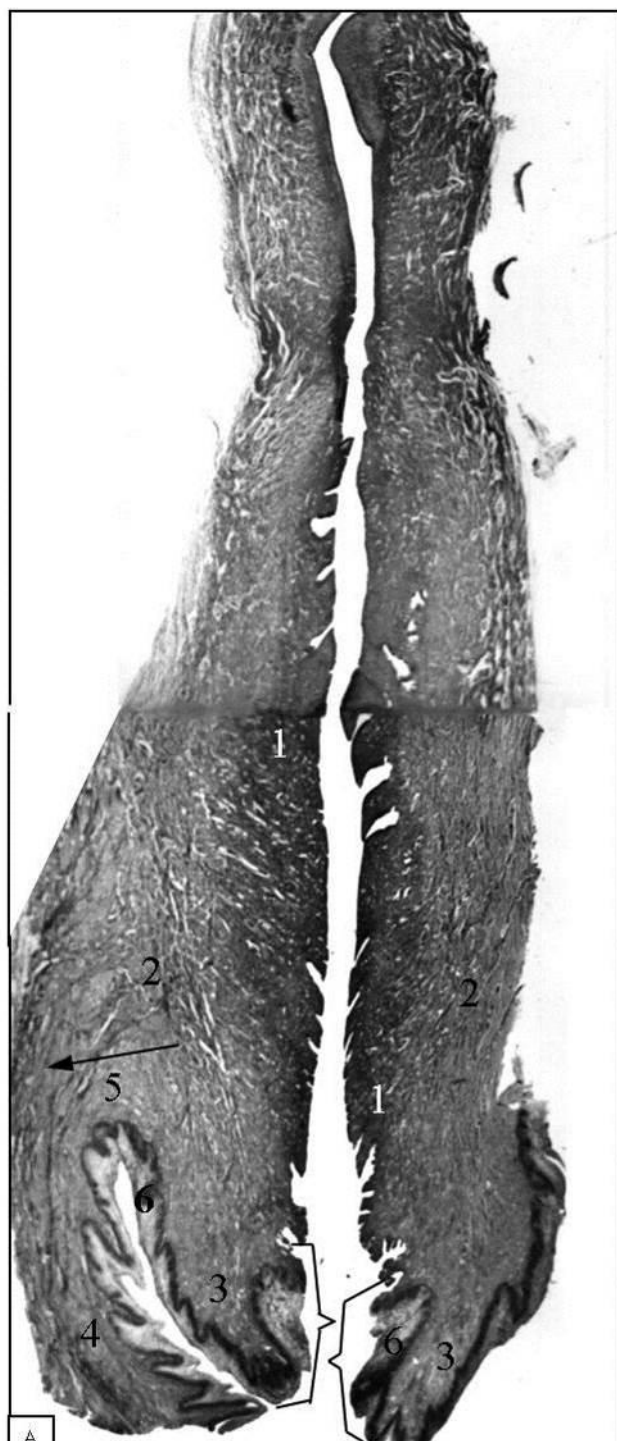


Рис.6.1. Гістотопографічний зріз уразу новонародженої (А) та уразової шийки трьохмісячної дитини (Б): ендочервікс з листкоподібними складками (1); сполучнотканинний шар (2); пухкий зовнішній прошарок (↑) та внутрішня долькова частина; грубоволокниста пучкова строма порції (3); зона змінної будови (}); стінка піхви (4); нижній циркулярний м'язовий сфінктер (5); лускатий епітелій (6). Реакція з толуїдиновим синім при рН-4,5. Глікозаміноглікани (темний колір) переважають у стромі ендочервіксу та мальпігіївих клітинах лускатого епітелію. х 8.

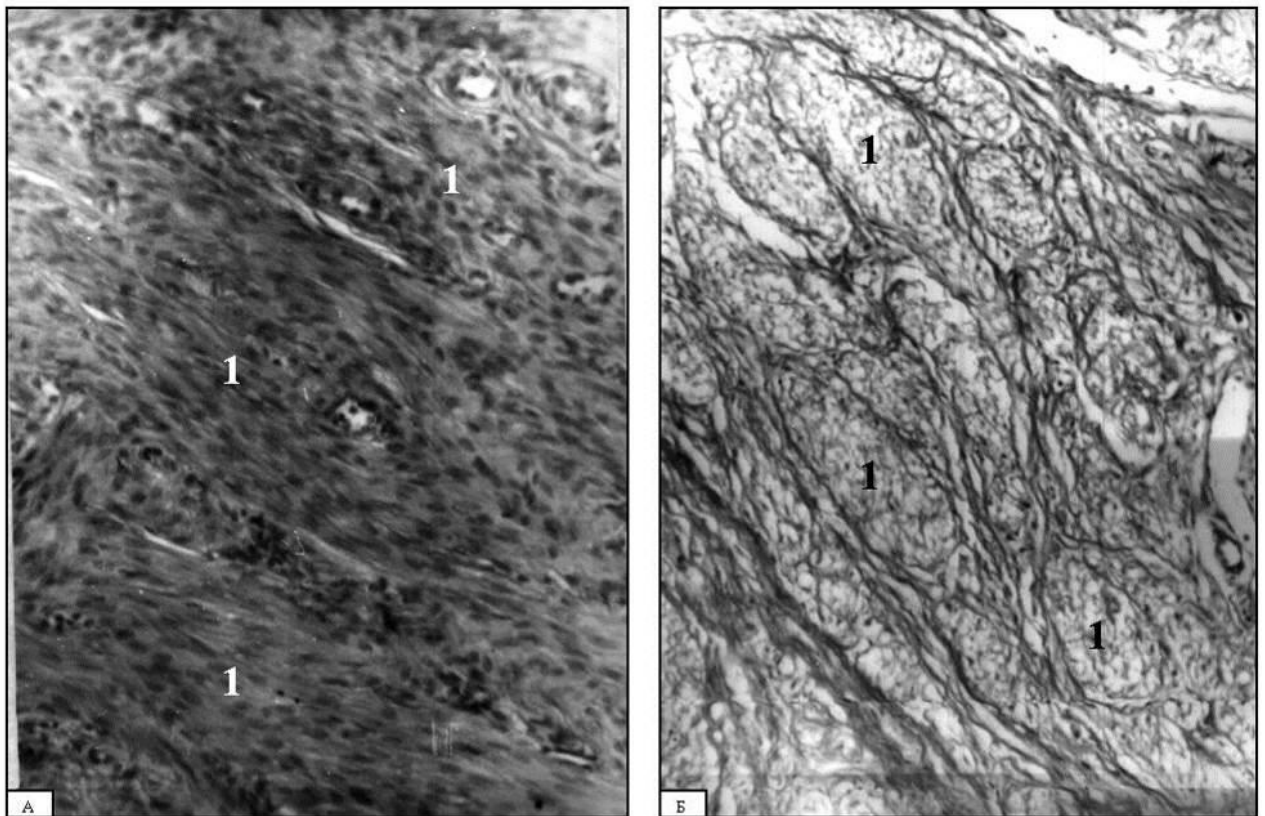


Рис. 6.2. Структурно-функціональні одиниці (частки або дольки - 1) сполучнотканинного шару уразової шийки (А) чітко окреслені стрічками колагенових волокон (Б). Забарвлення гематоксилин-еозином (А) та за ван Гізоном (Б). МБД-6: об.9; фотоок.10.

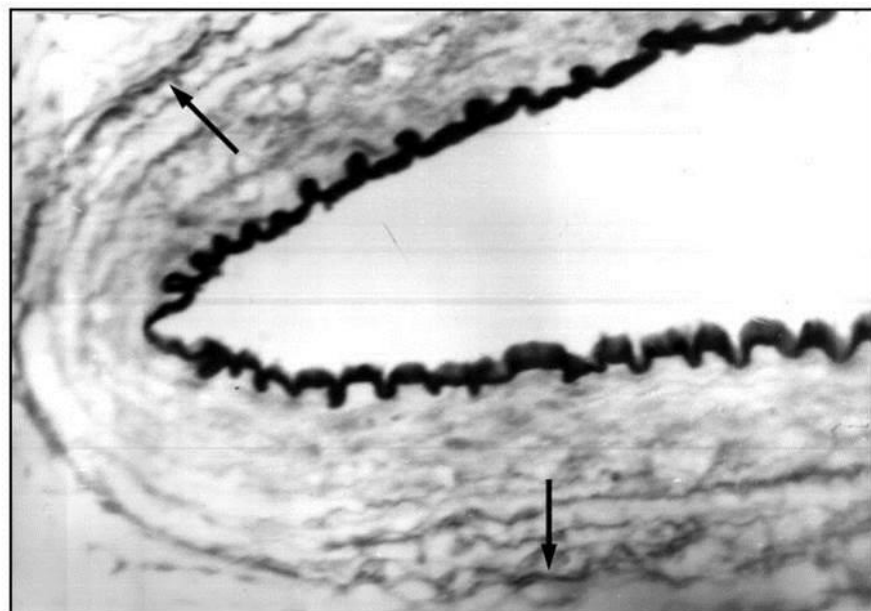


Рис.6.3. Еластичний каркас артерії уразової шийки. Розвинена внутрішня еластична мембрана безпосередньо викладена ендотелієм. Зовнішня еластична мембрана місцями розпушена (↑). Забарвлення на еластику за Вейгертом. МБД-6: об.9; фотоок. 10.

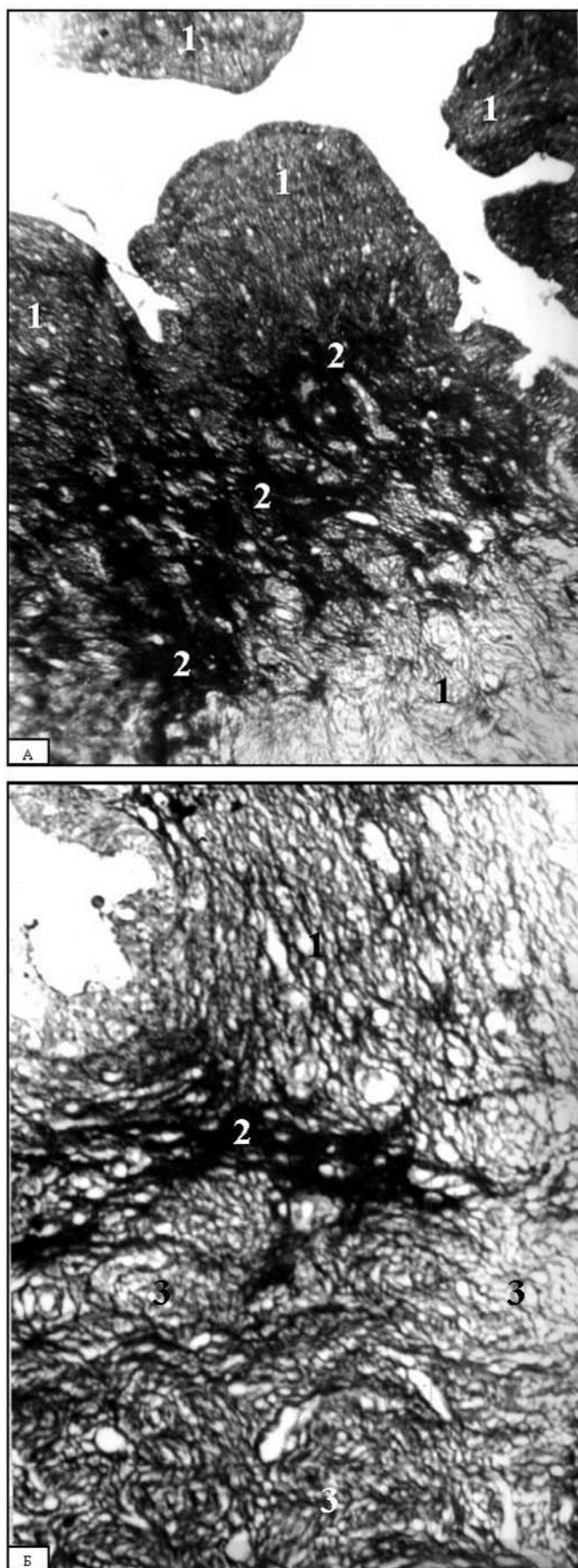


Рис. 6.4. Пухка ретикулінова строма (1) перигландулярних відділів листкоподібних складок (строма I-го типу). Щільна грубоволокниста строма (2) ендочервіксу (II-го типу) на межі із частковим сполучнотканинним шаром (3). Імпрегнація сріблом за Гоморі. МБД-6: А - об.3,5; Б - об.9; фотоок. 10.

Внутрішній шар уразової шийки є власне тканиною слизової шийкового каналу. У свою чергу цей шар утворений двома типами сполучнотканинних структур, що чітко відрізняються одна від одної. Ми визначили останні як перигландулярну пухку ретикулярну строму - **строму першого типу** та щільну колагенізовану строму - **строму другого типу** (рис.6.4).

У центрі листкоподібних складок слизової оболонки знаходиться судинна ніжка, причому її артеріола розпадається на систему густих широких капілярів на межі між щільною стромою другого типу та пухким перигландулярним ретикуліновим каркасом (строма першого типу). У останньому капіляри формують віялоподібні петлі, що наближаються до базальної мембрани циліндричного епітелію, а потім зливаються у широку синусоїдальну вену, розташовану у центрі листкоподібних складок слизової (рис.6.5).

Цікавою особливістю будови судин стінки уразової шийки є **взаємовідношення артерій з венами**. Артерії, що пронизують стінку шийки, оточені муфтою із анастомозуючих венозних судин (рис.6.6). Співвідношення між артеріями та венами є подібним до ситуації у кавернозному синусі твердої мозкової оболонки, через який проходить внутрішня сонна артерія. Такі утворення виконують на наш погляд різну функцію.

Вони можуть відігравати роль своєрідного механічного амортизатора, дозволяючи артеріям легко змінювати свій прозір, недивлячись на те, що вони проходять у механічно-жорсткому стромальному каркасі уразової стінки.

Крім того, тільки така будова судин може дозволити артеріям вільно скорочуватися та приймати участь у гемостазі, наприклад, під час пологів та уникати розриву при розкритті шийки.

Не виключені і інші можливості, що витікають з вищеописаної будови судин: більш-менш вільне переміщення сполучнотканинних структур відносно стінок артерій; вплив стану артерій на відтік венозної

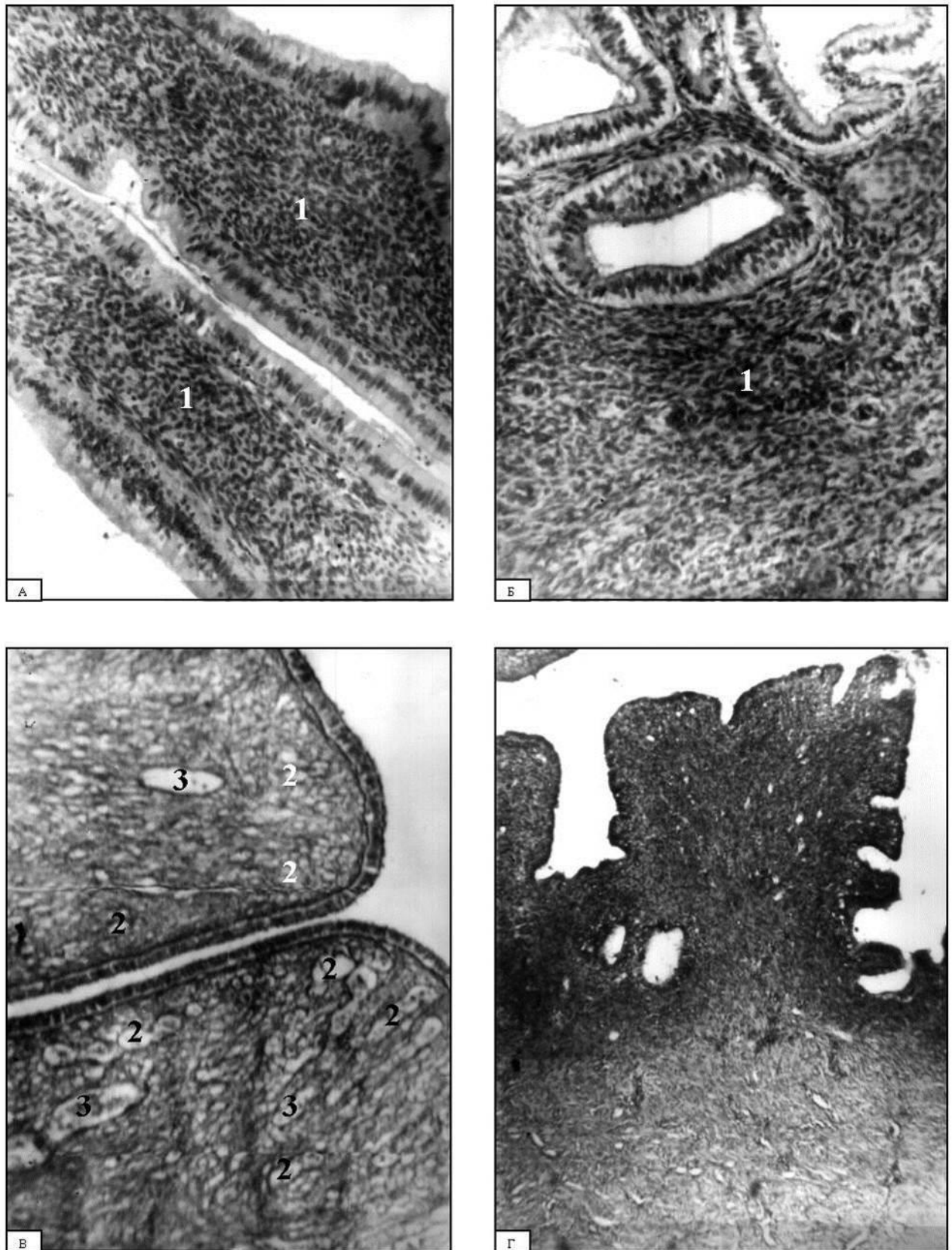


Рис. 6.5. Строма ендоцервіксу, який формує листкоподібні складки (А) та залозисті розгалуження (Б) відрізняється значною "клітинністю" (1) та розвинутою сіткою синусоїдальних капілярів (2), розташованих серед пухкої ретикулінової стромы (В), значним вмістом глікозаміногліканів (Г). Вени (3). А, Б - забарвлення гематоксилін-еозином; В - імпрегнація сріблом за Гоморі; Г - реакція з толуїдиновим синім при рН-3,0. МБД-6: А, Б, В - об. 9, Г - об. 3,5; фотоок. 10.

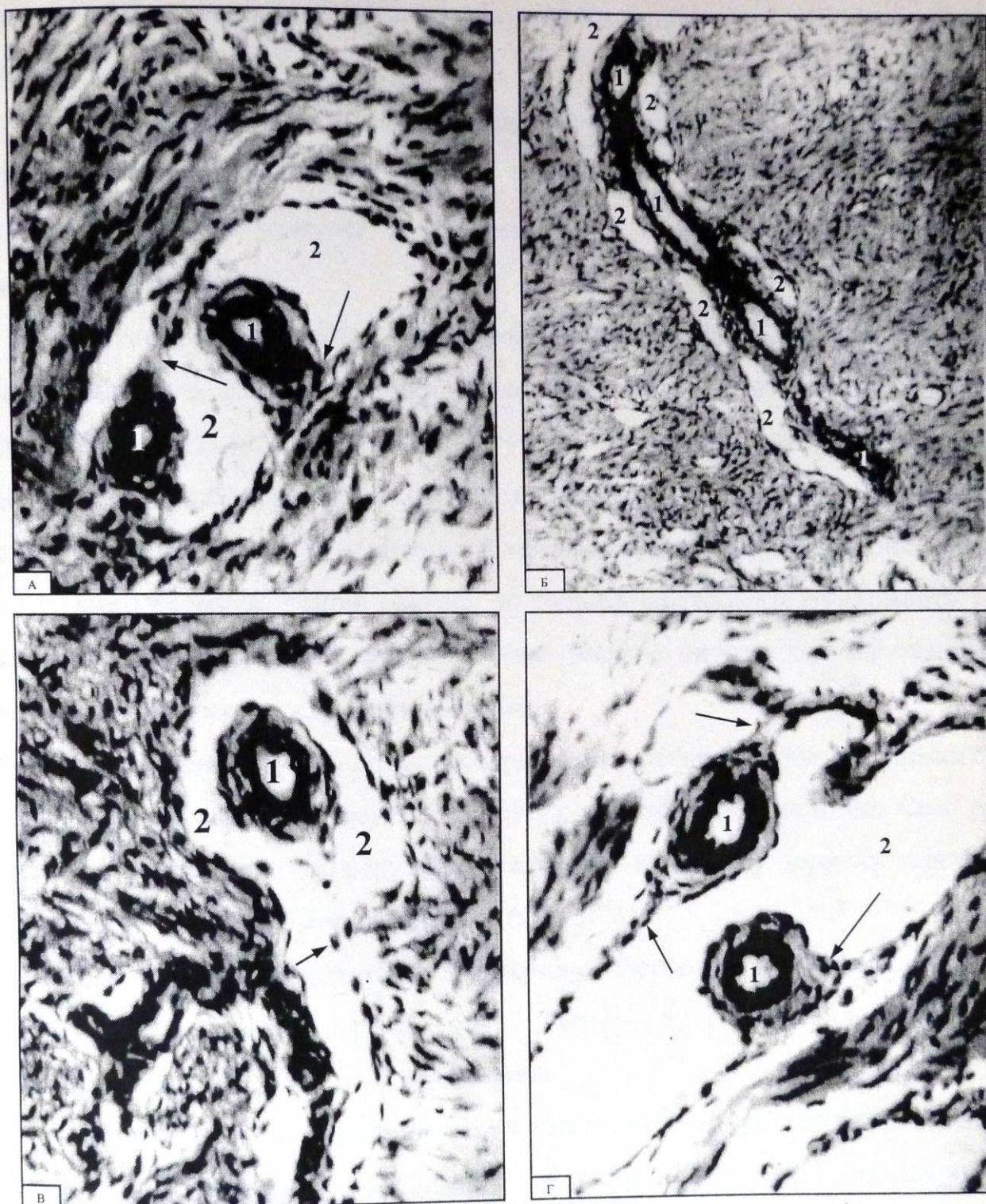


Рис. 6.6. Взаємовідношення артерій та вен в уразовій шийці: артерії (1) оточені венами (2), або звисають прозір вен на своєрідній брижі (↑). Забарвлення гематоксилін-еозином. МБД-6: А;В;Г-об.9; Б-об. 3,5 фотоок. 10.

крові по оточуючим їх венах - або полегшення, або утруднення (в залежності від функціональної ситуації).

Протилежні співвідношення між стінками артерій та оточуючою їх сполучною тканиною мають місце, наприклад, на дні хронічної виразки шлунка, де тісний контакт між останніми є причиною профузної, нерідко смертельної кровотечі.

Що стосується будови **сполучної тканини піхвової порції**, то вона має значні відмінності архітекτονіки. Колагенові волокна у цій ділянці уразової шийки формують чіткі паралельні жмутики. Місцями у дитячій шийці волокна ще недостатньо сформовані і колагеновий сполучнотканинний каркас виглядає як майже гомогенне поле, у вічках якого знаходять фібробласти (рис.6.7).

Особливими є також склад та будова клітинного компоненту порції: кількість фібробластів зменшена, вони мають витягнуту, веретеноподібну форму, цитоплазма та ядра клітин щільні.

Порцію пронизують дрібні артерії, діаметром в 20 мкм, звичайного типу, стінки яких щільно прилягають до оточуючої сполучної тканини. Самі судини розташовані надзвичайно регулярно - артерії у шаховому порядку чергуються з венами діаметром 40-50 мкм (див.рис.6.7).

Ближче до епітеліального покриву, формується густа сітка досить широких капілярних петель (9-15 мкм), верхівка яких знаходиться безпосередньо під базальною мембраною.

Як результат вказаного лускатий епітелій розміщується безпосередньо на суцільному шарі капілярів, що контактують між собою. Деякі з капілярів більш, ніж наполовину периметру занурені у епітеліальний пласт.

Базальна мембрана багат шарового лускатого епітелію надзвичайно тонка та ніжна. Вона утворена сіткою ретикулінових та колагенових волокон (див.рис.6.7).

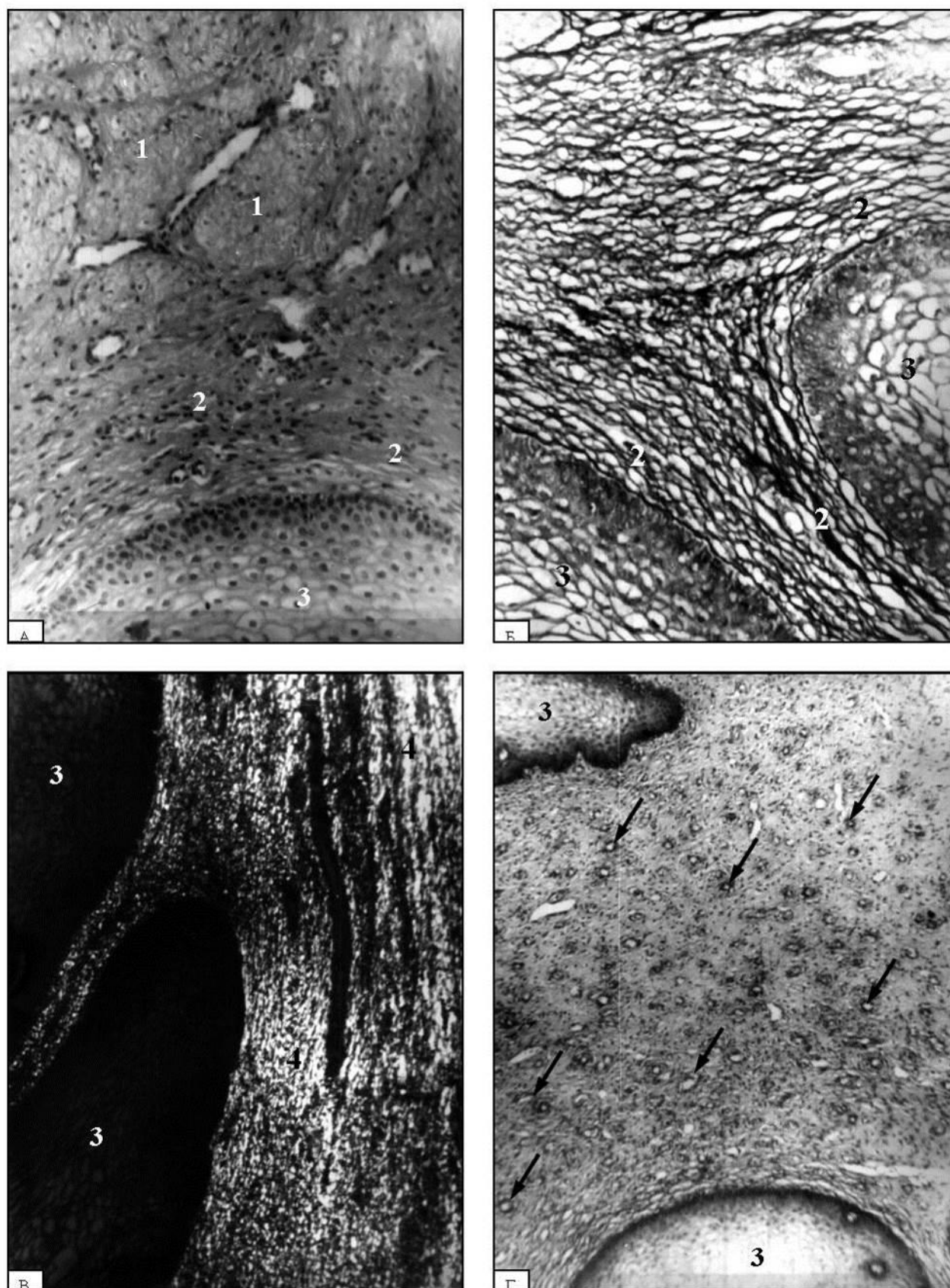


Рис. 6.7. Строма порції відрізняється від часткового шару (1) стінки чіткою пучковою будовою колагенового каркасу (2). Колагенові волокна мають паралельну до епітелію (3) орієнтацію, властивість аргентофілії та паракристалічну будову (4). Порція пронизана густою регулярною сіткою вертикально орієнтованих судин (↑). А - забарвлення гематоксилін-еозином; Б - імпрегнація сріблом за Гоморі; В -

Під епітелієм склепінь та піхви базальна мембрана значно товща та більш насичена колагеном, ніж навколо зовнішнього вічка каналу. Крім того, у ділянці склепінь в мембрану вплітаються окремі еластичні волокна та широкі жмутики колагенових фібрил .

Гладком'язові волокна переходять в тканину порції з стінки піхви у вигляді тонкої пластинки товщиною 100-200 мкм із 15-20 м'язових жмутиків. Волокна дугоподібно огинають склепіння, розміщуючись у безпосередній близькості до епітелію, а потім віялоподібно розгалужуючись, закінчуються у сполучній тканині на межі порції та проксимальної частини стінки шийки.

Над склепінням піхви зовнішня частина уразової шийки включає трикутної форми (висотою 1,5-2 мм), невеликий м'язовий масив, волокна якого мають циркулярний напрямок та формують утворення, подібне до циркулярного **сфінктера**. Поперечний зріз цього сфінктера невеликий - він повністю вміщується в поле зору малого збільшення мікроскопу.

Цікаво відмітити, що зовнішні шари піхвового м'язу на рівні склепіння відщеплюються від внутрішніх, які направляються в порцію і обходять вище описаний м'язовий сфінктер з латеральної сторони та розміщуються у найбільш віддаленій частині уразової шийки.

Вище описані структури та їх гістотопографію дуже чітко прослідковують на препаратах, забарвлених "азаном" за Слінченко.

По мірі просування м'язового шару капітально до внутрішнього вічка каналу шийки, він поступово розширюється та переходить у м'яз уразового тіла.

Внутрішній сполучнотканинний шар, типовий для уразової шийки, на цьому рівні конічно витончується та закінчується під слизовою уразового тіла - ендометрієм.

Тонка будова стромального волокнистого каркасу стінки уразової шийки надзвичайно чітко виявляється на препаратах, **імпрегнованих сріблом** за

Гоморі. На таких зрізах можна бачити різницю у будові строми порції та строми основної частини уразової стінки.

Імпрегнація сріблом вказує на нерівномірний розподіл ретикулінового та колагенового каркасу у шийці. Якщо у верхніх відділах останньої переважають ретикулінові волокна, то у нижніх - грубі колагенові, а в сполучній тканині порції - недозрілі колагенові структури, споріднені до солей срібла (див.рис.6.7).

Поодинокі еластичні волокна зустрічають крім еластичних мембран у стінках судин (див.рис.6.3), лише поблизу базальної мембрани епітелію, який викладає склепіння .

Таким чином, проблема наявності чи відсутності еластичних волокон у складі стінки уразової шийки вирішується однозначно - вони там відсутні.

При забарвленні гістотопографічних зрізів толуїдиновим синім при $pH=1$ в уразовій шийці дітей не виявлено структур, що дають метахромазію (лаброцитів, або гранул гепарина).

При $pH=3$ (**сіалові кислоти**) найбільш інтенсивну фіолетово-червону метахромазію спострігають у стінках судин, а також у вигляді суцільного фіолетового фону, головним чином у верхній частині уразової шийки, де переважає ретикуліновий стромальний каркас (див.рис.6.5).

По мірі колагенізації строми у напрямку до порції, ефект метахромазії значно послаблюється, а у самій порції, в частині, що викладена лускатим епітелієм - відсутній повністю. Під циліндричним епітелієм слабка метахромазія зберігається. Крім того, ефект метахромазії дають ядра усіх клітин, особливо клітин мальпігієвого шару, а також цитоплазма циліндричного епітелію.

При $pH=4$ (**гіалуронова кислота**) виникає більш інтенсивна метахромазія, ніж при $pH=3$, хоча за топографією вона ідентична попередній.

При забарвленні толуїдиновим синім з pH розчину, що дорівнює 4,5 (**хондроїтин-сірчані кислоти А та С**) та $pH=5,8$ (**хондроїтин-сірчана кислота**

В) інтенсивна фіолетово-червона метахромазія максимально розвивається також у верхній частині уразової шийки з поступовим зменшенням ефекту по мірі колагенізації строми. Причому, якщо виходити з інтенсивності реакції, то шийка найбільше містить хондроїтин-сірчаної кислоти типу В. Ця кислота знаходиться і в стромі порції, де метахроматичний ефект, пов'язаний з іншими глікозаміногліканами, не розвивається (див.рис.6.7).

ШЙК-реакція свідчить, що речовини, які містять 1,2-глікольні групи, знаходяться, в основному, у стінках кровоносних судин, в тому числі і капілярів, у м'язових волокнах та в основній проміжній речовині, переважно навколо ретикулінових волокон.

Слизова оболонка уразової шийки у новонароджених за своєю товщиною дорівнює зовнішньому сполучно-тканинному шару (див.рис.6.1). З боку цервікального каналу слизова викладена високим (18-20 мкм) **циліндричним епітелієм**, у якому зустрічають рідко розкидані клітини овальної форми діаметром 9-10 мкм, що мають світле округле ядро діаметром 6 мкм. Ці клітини лежать на базальній мембрані та не контактують з прозором каналу.

Основна маса епітеліальних клітин, що викладають слизову, циліндричної форми з овальними (12х5 мкм) гіперхромними ядрами. Фігури мітозу зустрічають виключно рідко (див.рис.6.5).

Епітеліальні клітини мають вузьку еозинофільну цитоплазму. Їх апікальна мембрана вкрита численними еозинофільними відростками та маленькими гранулами секрету. Вказана картина свідчить про активну апокринову секрецію. Епітелій розташовується на товстій базальній мембрані, впродовж якої фібробласти утворюють безперервну лінію.

Слизова оболонка поділена досить рідко розміщеними боріздками на окремі складки товщиною біля 400 мкм. В одних випадках боріздки широкі, клиноподібні - розширюються до 1,5 мм, в інших - на поперечному розрізі утворюють типові крипти, які складають враження простих трубчастих залоз.

Донні відділи складок слизової розгалужуються по типу справжніх альвеолярно-трубчастих залоз типу "оленячих рогів". Епітелій у глибинних відділах останніх стає багаторядним. У ньому часто зустрічають мітози.

Поблизу зовнішнього вічка слизова уразової шийки у новонароджених (зона змінної будови) викладена циліндричним епітелієм, який різко відрізняється від епітелію, що викладає більш високі відділи шийкового каналу.

Такий епітелій є підкреслено однорядним. Його висота у декілька разів перевищує висоту звичайного епітелію каналу за рахунок сплюскування та витягування клітин до висоти 20-25 мкм. Ядра клітин діаметром 5-7 мкм розташовуються по середині висоти останніх та поділяють цитоплазму на дві частини: верхню - дрібнозернисту, інтенсивно забарвлену у рожевий колір, та нижню - мілковакуолізовану та надзвичайно світлу, а інколи - оптичнопорожню, перетворену на гігантську округлу вакуолу діаметром до 25 мкм, що надає епітелію кріброзного вигляду.

У місцях переходу у багатошаровий лускатий епітелій, під високими циліндричними клітинами з'являється додатковий шар клітин округлої форми. Вдається прослідкувати їх походження від циліндричних клітин за рахунок поділу останніх шляхом мітозу та занурення однієї з дочірніх клітин під пласт циліндричних клітин материнського шару.

Спочатку новоутворені клітини мають овальну форму, великі гіперхромні ядра, часто діляться та витягуються впродовж базальної мембрани у вигляді одношарової стрічки. Згодом їх кількість зростає. Вони нашаровуються одна на одну, утворюючи типовий стратифікований пласт лускатого епітелію.

Цікаво, що при цьому ще довго зберігається поверхневий шар материнського високого циліндричного епітелію. Таким чином в зоні змінної будови уразової шийки відбувається заміщення циліндричного епітелію на лускатий (рис.6.8).

У тих місцях, де відбувається зворотня трансформація, тобто заміщення багатошарового епітелію на циліндричний, останній наповзає на базальну мембрану та витісняє з неї багатошаровий епітелій, який зникає за рахунок ексфоліації: клітини втрачають зв'язок між собою і інтенсивно злушуються.

Про напрямок процесу переміщення межі епітеліїв може свідчити стан підлеглої строми - її перебудова дещо випереджає у часі. Тому коли у зоні трансформації ми бачимо щільну колагенізовану строму, то це є доказом експансії лускатого епітелію. Коли ж межа епітеліїв знаходиться над ніжною ретикуліноювою стромою, багатою на судини та глікозаміноглікани - це означає, що відбувається зворотній процес (рис.6.9).

Строма власне слизової оболонки уразової шийки. Її товщина 1,5мм, а на рівні внутрішнього вічка каналу (істмус) у два-три рази більша за зовнішній сполучнотканинний шар (400 мкм). У напрямку до зовнішнього вічка цервікального каналу строма слизової прогресивно потоншується і на рівні переходу циліндричного епітелію у багатошаровий від неї залишаються лише окремі островці.

Межа, що відділяє слизову оболонку від зовнішнього шару є досить чіткою на всьому протязі, за виключенням частини каналу на рівні порції.

Строма слизової складається з надзвичайно густо розташованих стромальних клітин, які ідентифікують як фібробласти, але середовище, що оточує їх, зовсім відмінне від подібного у зовнішньому шарі стінки. Що стосується самих стромальних клітин, то вони мають витягнуті контури, світлі, діаметром 6-7 мкм, ядра овальної форми з рівномірно розподіленим хроматином. Інші фібробласти більш диференційовані: навколо них можна зустріти ніжні фібрили колагену. Вони мають гіперхромні, дуже витягнуті ядра. Крім того, багато клітин діляться і знаходяться у різних фазах мітозу (див.рис.6.5).

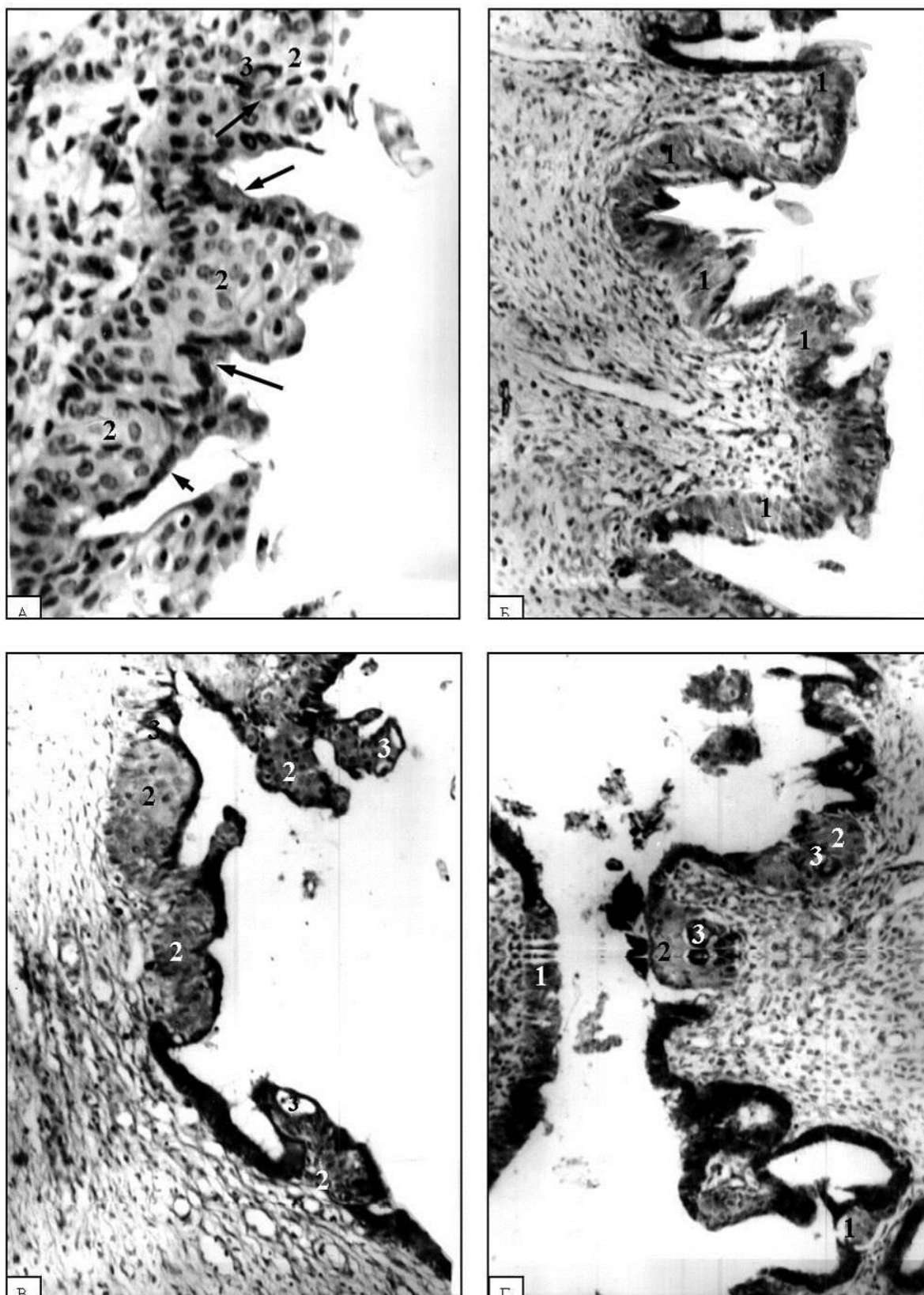


Рис. 6.8. "Резервно-клітинна гіперплазія" та лускатоклітинна метаплазія в зоні змінної будови у одномісячної дівчинки. А - новоутворені структурно-функціональні одиниці лускатого епітелію формують суцільний шар, частково вкритий циліндричним епітелієм (↑). Забарвлення гематоксилін-еозином. Б,В,Г - різні фази морфогенезу лускатоклітинної метаплазії: циліндричний епітелій продукує секрет, багатий на глікозаміноглікани (чорного кольору). Проліферація стовбурових клітин (1); лускатоклітинний епітелій (2); кріброзні утворення (3). Реакція з толюдиновим синім при рН-4,5. МБД-6: А-об.20; Б,В,Г - об.9; фотоок.10.

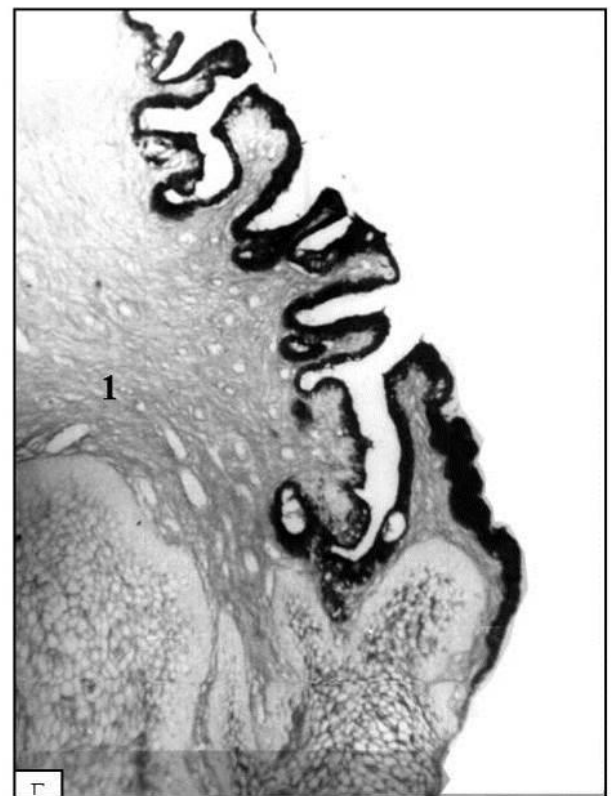
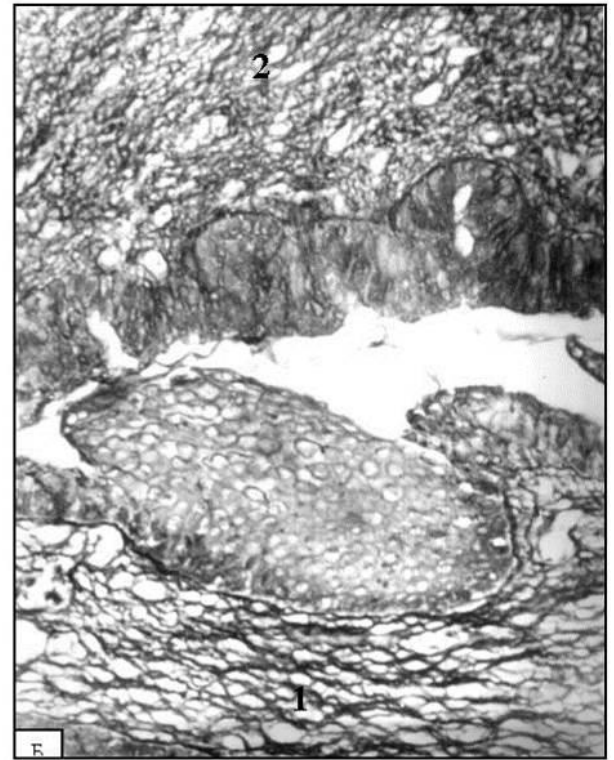
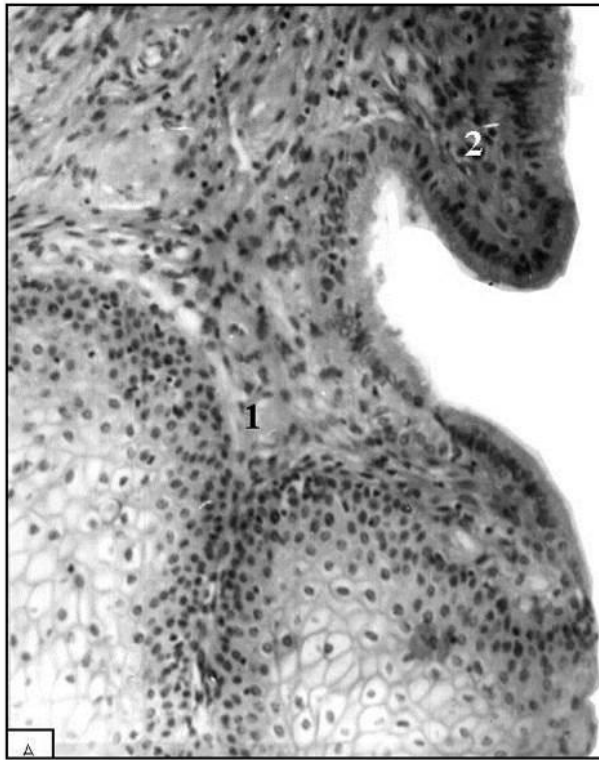


Рис. 6.9. Зона змінної будови. Міжепітеліальна межа на горизонтальному (А) та вертикальному (Б) зрізах. Підлегла строма на ділянці викладений лускатим епітелієм груба колагенова (1), під циліндричним епітелієм - пухка ретикулінова (2) (імпрегнація сріблом). Циліндричний епітелій зони формує дрібні, а не листкоподібні складки та інтенсивно продукує кислі (В) (забарвлення толудіновим синім при рН-4,5) та нейтральні (Г) мукополісахариди (ШІК-реакція). МБД-6: А,Б - об.9; В,Г - об.3,5; фотоок.10.

Строма слизової оболонки пронизана сіткою судин капілярного типу. У базальних частинах слизової можна бачити артеріоли та широкі, синусоїдного типу венули. Концентрація венул значно менша, ніж у сполучнотканинному шарі, де вони формують, завдяки численним анастомозам, кавернозні структури у буквальному розумінні.

Надзвичайно цікавою рисою будови слизової оболонки є її **диморфний характер** (див.рис.6.4). Строма, що знаходиться у безпосередньому контакті з циліндричним епітелієм (покровним епітелієм та епітелієм залоз) відрізняється багатством проміжної речовини, більш рідким розташуванням стромальних клітин, наявністю широкої сітки капілярів, повною відсутністю колагенових волокон. На препаратах, імпрегнованих сріблом за Гоморі, надзвичайно яскраво видно густу ніжну сітку ретикулінових волокон. Останні оточують стромальні клітини і капіляри, та утворюють щільну базальну мембрану, яка відділяє епітелій від підлеглої строми.

Цікаво, що архітектура аргірофільного каркасу власне слизової оболонки докорінно відрізняється від такої для зовнішнього сполучнотканинного шару. Якщо в останньому можна бачити вічка сітки переважно округлої форми, орієнтовані без певного порядку, то у власне слизовій оболонці напрямок ретикулінових волокон досить чіткий і перпендикулярний до отвору каналу.

Вище описана аргірофільна строма утворює досить товстий шар під покровним епітелієм, навколо крипт та залоз.

На певній відстані від епітелію, **властивості строми докорінно змінюються**: вона стає відносно малоклітинною, а кількість проміжної речовини суттєво зменшується. Ретикулінові волокна зливаються між собою у грубі жмутики різного напрямку, та у гомогенні поля (див.рис.6.4).

Одночасно волокна міняють свої тинкторіальні властивості. Вони втрачають спорідненість до срібла та забарвлюються у ліловий колір солями золота. У препаратах, опрацьованих за методом ван Гізона, вказані структури дають характерну для колагена фуксинофілію.

Фуксинофільні структури слизової, на відміну від зовнішньої оболонки, не формують чітких волокон, мають розпливчастий вигляд.

Усе це свідчить про особливий характер секреторного процесу з боку стромальних клітин (фібробластів), які замість ретикуліну продукують колаген, та недостатню або незакінчену самоорганізацію колагену у надмолекулярні фібрилярні структури.

Строма вище описаних властивостей (другого типу), на межі із сполучнотканинним шаром шийки утворює суцільну смужку, що має глибокі відростки, які заходять у проміжки між дольками сполучнотканинної оболонки уразової шийки (див.рис.6.4).

Співвідношення між стромою першого та другого типів змінюється впродовж вертикальної вісі каналу. Якщо біля внутрішнього вічка 90% товщини слизової припадає на строму, побудовану за першим типом, то біля зовнішнього вона майже відсутня, а строма другого типу, яка тут переважає, за своїми властивостями майже не відрізняється від сполучної тканини піхвової порції, вкритої лускатим епітелієм.

При забарвленні за Слінченко, яскраво проявляється різниця тинкторіальних властивостей ядер стромальних клітин слизової та фібробластів зовнішнього шару стінки. Ядра стромальних клітин, як і ядра епітелію, надзвичайно інтенсивно сприймають червоний колір, що свідчить про високу активність їх генетичного апарату.

ШІК-реакція вказує на наявність у стромі слизової оболонки значно більшої кількості речовин, які містять **1,2-глікольні групи**, ніж у зовнішньому сполучнотканинному шарі. Що стосується розподілу їх у стромі першого та другого типів, то існує чіткий контраст між їх вмістом у цих зонах (рис.6.10).

У стромі другого типу, де переважає продукція колагену, інтенсивність забарвлення у декілька разів перевищує суміжні поля стромі першого типу.

Що стосується еластичних волокон, то вони у стромі відсутні повністю.

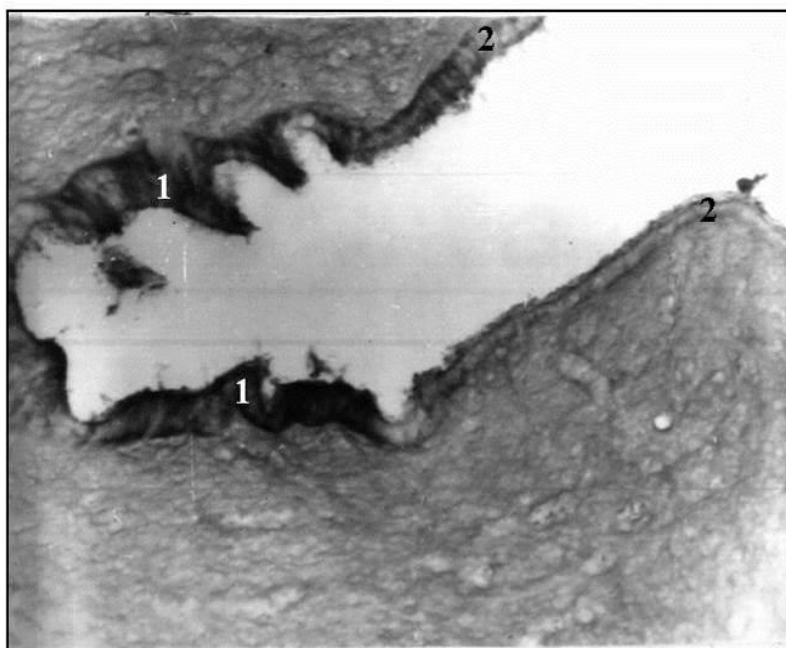


Рис. 6.10. Строма першого типу помірно ШІК-позитивна. Секретуючі клітини розташовані у глибині листкоподібних складок та залоз (1). Покривний епітелій ендцервіксу не проявляє ознак секреції (2). ШІК-реакція. МБД-6: об.9; фотоок. 10.

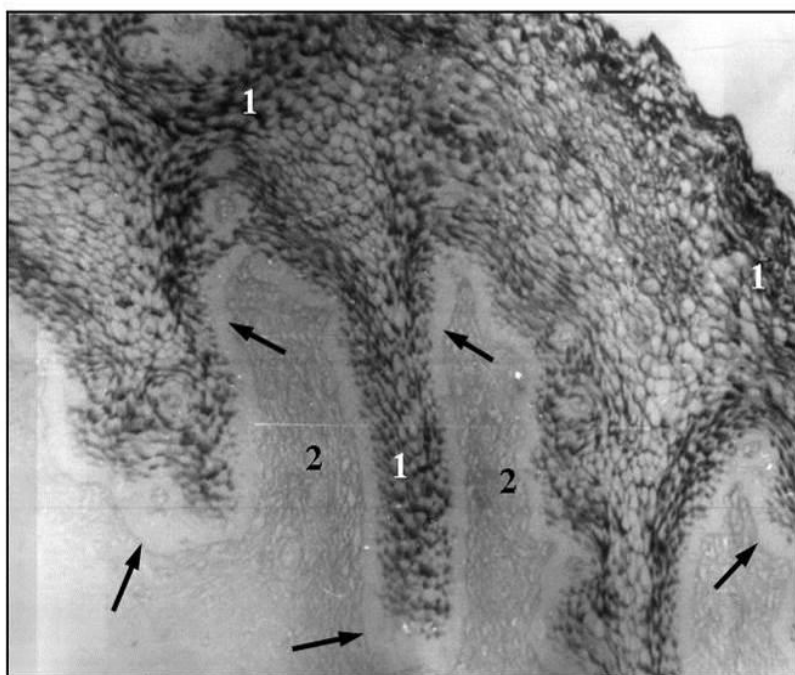


Рис. 6.11. Накопичення глікогену у лускатому епітелії порції (1) Базальні клітини глікоген не продукують (↑). Строма (2) порції слабо ШІК-позитивна. ШІК-реакція. МБД-6: об. 3,5; фотоок. 10.

Забарвлення толуїдиновим синім при $\text{pH}=1$ (**гепарин**) вказує на наявність фіолетово-червоної метакромазії впродовж ретикулінових волокон пухкої стромы першого типу. Слід відмітити, що у стінці уразової шийки дітей при вказаному pH не вдається побачити лаброцитів.

При $\text{pH}=3$ (**сіалові кислоти**) слизова оболонка чітко різниться зі сполучнотканинним шаром, завдяки яскравій фіолетовій метакромазії, причому різниця між інтенсивністю забарвлення стромы - пухкої та компактної (другого типу) відсутня.

При $\text{pH}=4$ та $4,5$ (**гіалуронова кислота та хондроїтин-сірчані кислоти А та С**) метакромазія стромы слизової надзвичайно інтенсивна, а у фіброзній стромі другого типу інтенсивність метакроматичного ефекту максимальна.

За явищем метакромазії дуже чітко встановлюють різницю у стромі, що підстилає циліндричний та багатошаровий лускатий епітелій у зоні змінної будови уразової шийки: під циліндричним епітелієм строма значно багатша на кислі мукополісахариди, ніж під лускатим.

При забарвленні толуїдиновим синім при $\text{pH}=5,8$ (**хондроїтин-сірчана кислота В**) розподіл кислих мукополісахаридів співпадає по характеру та топографії з попереднім станом.

Таким чином, сполучна тканина слизової значно багатша (у декілька разів) на кислі мукополісахариди, порівнюючи з сполучнотканинним шаром шийки.

При цьому існує суттєва різниця між розподілом різних глікозаміногліканів у стромі слизової. Якщо **гепарин** переважно знаходиться у проміжній тканині, що створює середовище для ретикулінових волокон, тобто переважає у пухкій перигландулярній стромі, то **хондроїтин-сірчані кислоти типу В** домінують у щільній фібротизованій стромі другого типу. Що стосується **гіалуронової кислоти та хондроїтин-сірчаних кислот типів А та С**, то вони розподілені у стромі слизової більш-менш рівномірно.

Циліндричний епітелій не має у своєму складі, згідно до результатів гістохімічного аналізу, гепарину. Проте надзвичайно багатий на інші типи глікозаміногліканів.

Багатошаровий лускатий епітелій у мальпігієвому шарі дає реакції, подібні до реакцій, властивих циліндричному епітелію, але значно меншої інтенсивності. По мірі накопичення глікогену, цитоплазма лускатих клітин втрачає метакромазію (див.рис.6.7).

Зона змінної будови (див.рис.6.1) уразової шийки не має узгоджених меж. Але, виходячи з особливостей будови сполучної тканини піхвової порції у дітей, можна постулювати, що ця зона простягається майже від склепінь до зовнішнього вічка цервікального каналу.

Вона може бути викладена, або багатошаровим лускатим, або циліндричним епітелієм або і тим і іншим. Строма цієї зони відокремлена від вище розташованих тканин шийки пучком м'язових волокон, що входять з боку піхви у шийку та майже досягають зовнішнього вічка каналу. Вказане яскраво прослідковують на препаратах, забарвлених за Слінченко.

При імпрегнації сріблом за Гоморі, вказана ділянка сполучної тканини утворена ніжними ретикуліновими волокнами із слабкою аргірофілією та тенденцією до колагенізації, подібно до строми слизової другого типу.

У зоні переходу лускатого епітелію у циліндричний міняються і властивості строми.

Строма першого типу під циліндричним епітелієм переходить у строму другого типу під епітелієм лускатим.

Оскільки, як відомо, зона змінної будови уразової шийки є гормонально залежною, то дисоціація відповіді епітелію і строми на одні і тіж гормональні впливи безумовно може служити основою широкого спектру патологічних процесів, які мають місце у зоні змінної будови уразової шийки.

Що стосується **багатошарового лускатого епітелію**, то в ньому чітко можна розрізнити гермінативний мальпігієвий шар товщиною 40 мкм, що

складається з декількох рядів клітин та досить товстий шар - в 500 мкм - секреторних клітин, цитоплазма яких виповнена глікогеном (рис.6.11).

Ядра їх виглядають пікнотичними: якщо діаметр ядер мальпігієвого шару складає в середньому 10 мкм, то у клітинах верхніх шарів - 5-6 мкм. При забарвленні реагентом Шифа (PAS-реакція) чітко виявляють розподіл епітелію на вказані шари.

Крім того, завдяки інтенсивному забарвленню цитоплазми циліндричного епітелію у рожевий колір та повній відсутності ШЙК-позитивного матеріалу у цитоплазмі мальпігієвого шару багат шарового епітелію, за вказаним методом можна дуже чітко прослідкувати процес метаблазії епітелію. Клітини лускатого епітелію розташовуються, як правило, під циліндричним; нагромаджуючись там, витісняють циліндричний епітелій на поверхню, де він злуцується (див.рис.6.8).

Детальніше прослідкувати морфогенез цього процесу важко. Можливо мають місце різні явища: міграція клітин багат шарового епітелію впродовж базальної мембрани, зміна характеру секреції та будови епітеліальних клітин під впливом статевих гормонів та факторів росту і диференціювання, що продукуються тим чи іншим видом строми (пряма метаблазія) і накінець - можливе різнонаправлене диференціювання поліпотентних камбіальних епітеліальних клітин.

У місцях переходу одного типу епітелію в інший спостерігають утворення кріброзних структур, тобто оптично порожніх місць у епітеліальному пласті, подібних до дірок від пробійника (див.рис.6.8).

При вирішенні сакраментального питання щодо напрямку метаблазії особливе значення набуває стромальний компонент. Поскілки стромальні зміни відбуваються дещо скоріше, ніж зміни в епітелії, то, на наш погляд, можна досить чітко уявити собі напрямок змін - заміну циліндричного епітелію на багат шаровий, чи навпаки.

Таким чином, слід вважати достовірним фактом двохкомпонентну будову строми власне слизової каналу уразової шийки. Строма першого типу підстилає епітелій та пов'язана з явищами проліферації епітелію і новоутворенням залоз.

Строма другого типу, навпаки, асоціюється з регресивними змінами: редукцією проліферації епітелію та спрощенням будови залоз. Описані особливості будови строми ендocerвіксу майже ідентичні до властивостей строми молочних залоз.

Остання, як відомо, є гормонально залежною і її властивості змінюються у різні періоди оваріально-менструального циклу. Дисгормональні явища викликають у молочній залозі, як відомо, дисоціацію відповіді на гормони між стромою та паренхімою і лежать в основі різних форм дисгормональної гіперплазії молочної залози (фіброаденоматоз або фіброзно-кістозна мастопатія). Аналогічні явища, з нашої точки зору, лежать у основі дисгормональних процесів і в уразовій шийці.

РОЗДІЛ 7

ГІСТОФІЗІОЛОГІЯ УРАЗОВОЇ ШИЙКИ У ЖІНОК ПОХИЛОГО ВІКУ

Уразова шийка, як і в інші вікові періоди, складається з двох шарів, що чітко різняться між собою. Це власне **сполучнотканинний шар** та **слизова оболонка**. Співвідношення між вказаними шарами у похилих стає на користь сполучнотканинного, який потовщується у 2,5-3 рази (рис.7.1). В останньому чітко розрізняють зовнішню, пухко побудовану частину, де розміщується велика кількість судин середнього калібру, переважно вен, які формують густі сплетіння. Сполучнотканинні елементи подані переважно тонкими, пухко упакованими жмутиками колагенових волокон. У ділянці склепінь впорядковані жмутики колагенових волокон вплітаються у строму порції та губляться в ній.

Розташований над склепіннями трикутної форми циркулярний м'язовий жом вдається прослідкувати лише по залишках окремих жмутиків м'язових волокон, розділених сполучною тканиною. У капітальному напрямку, по мірі наближення до перешийка, в зовнішньому шарі стінки уразової шийки збільшується кількість домішок гладком'язових пучків, які не мають впорядкованого напрямку.

На межі з уразовим тілом зовнішній шар сполучнотканинної частини уразової шийки ущільнюється та складається переважно з досить товстих жмутиків гладком'язових волокон, що мають у своїй більшості горизонтальний напрямок - тобто є аналогом перешийкового м'язового жому.

Внутрішній сполучнотканинний шар, що розташований медіально від вертикалі, яка перетинає склепіння і закінчується на межі слизової оболонки в районі перешийка, та включає порцію, складається із щільної сполучної тканини (див.рис.7.1), поданої товстими жмутиками колагенових волокон і організованої у описані раніше частки. Останні

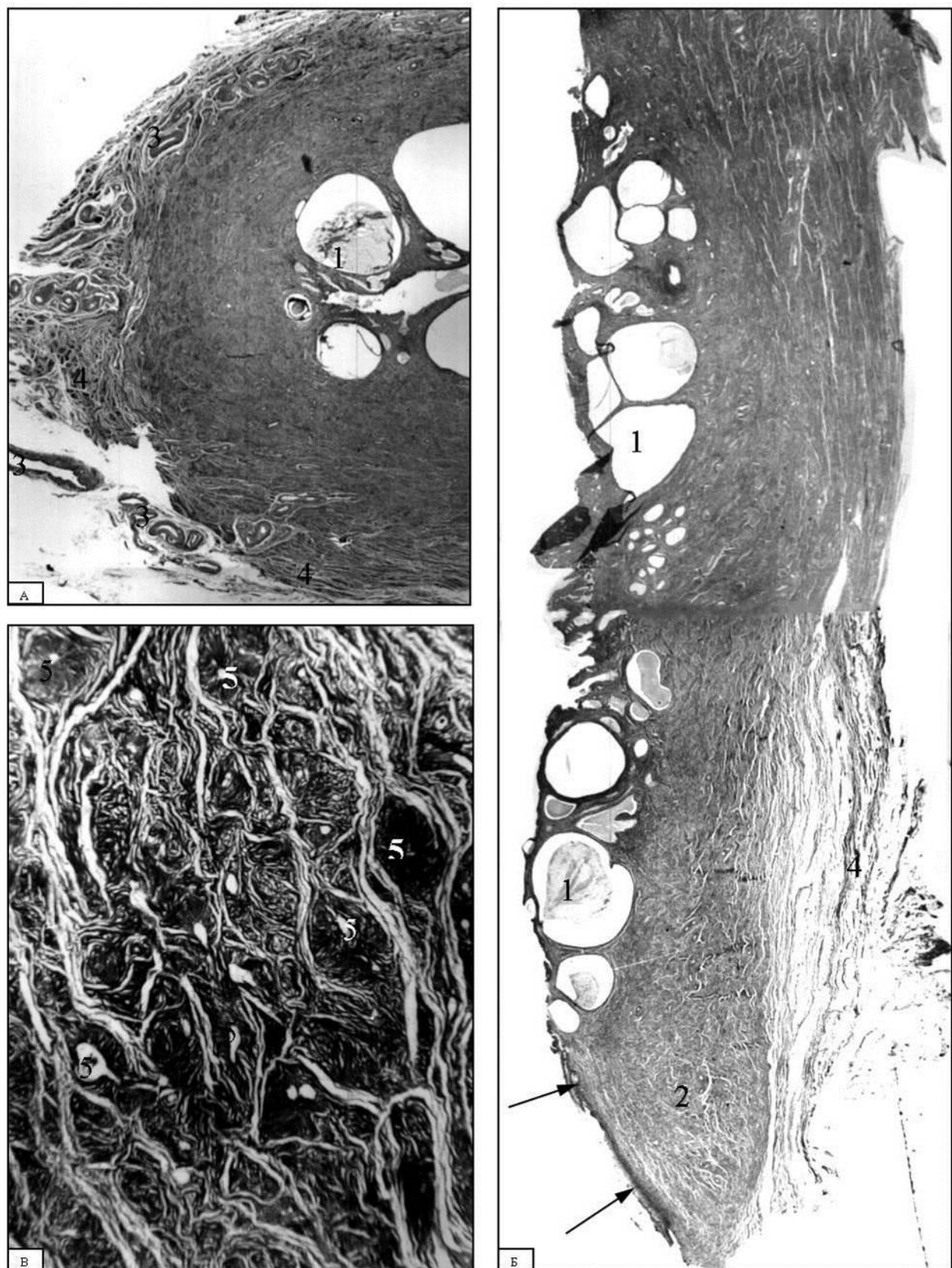


Рис. 7.1. Гістотопографічний зріз стінки ураженої шийки 73-річної жінки у горизонтальній (А) та вертикальній (Б) площині: аденоматоїдно-кістозна трансформація ендоцервіксу (1); "видовжена" порція (2); лускатоклітинна метаплазія каналу (); зовнішня пухка частина сполучнотканинного шару стінки шийки: судини (3), м'язові жмутики (4); В - щільна часточкова частина стінки з товстостінними перикаліброваними судинами, переважно венами (5). А, Б - забарвлення гематоксилін-еозином. А; Б-х15;

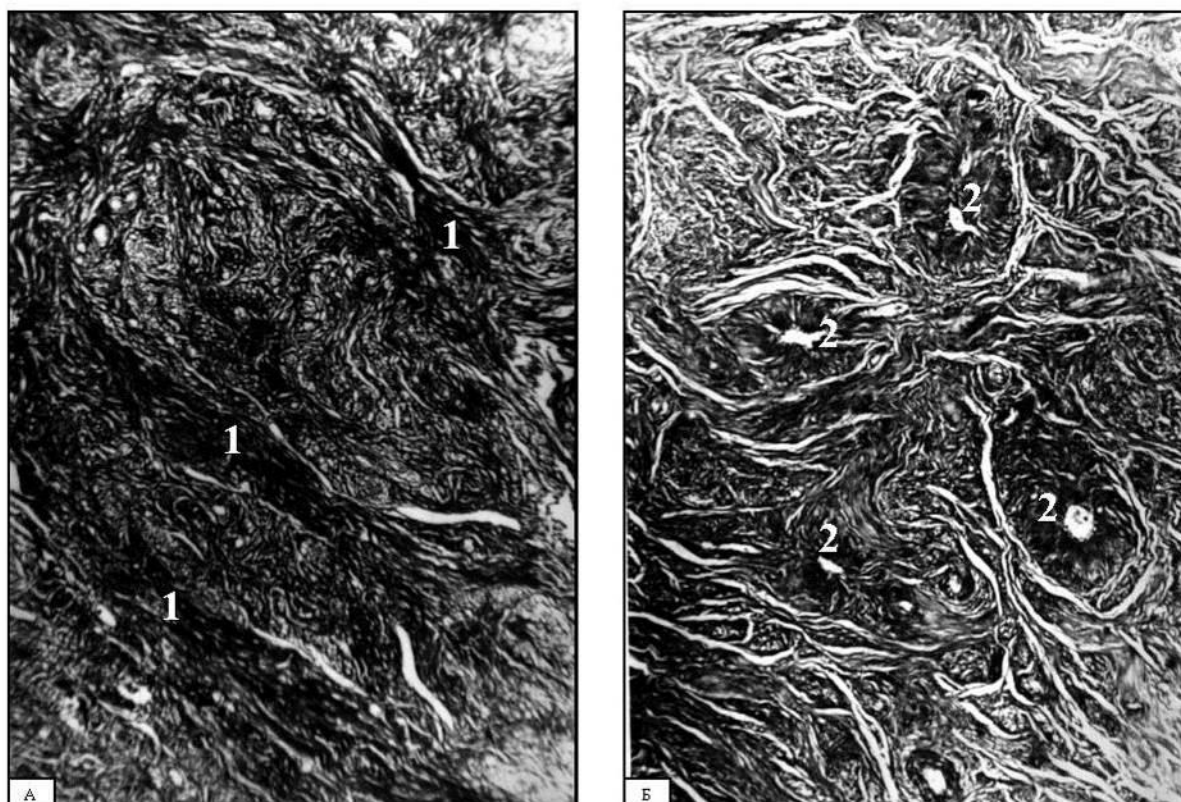


Рис. 7.2. А-колагенізація периферичних відділів часток (1) та Б-перекалібрування судин (2) сполучнотканинного шару шийки. А - імпрегнація сріблом ; Б- забарвлення "азаном". МБД-6: об. 3,5; фотоок.10.

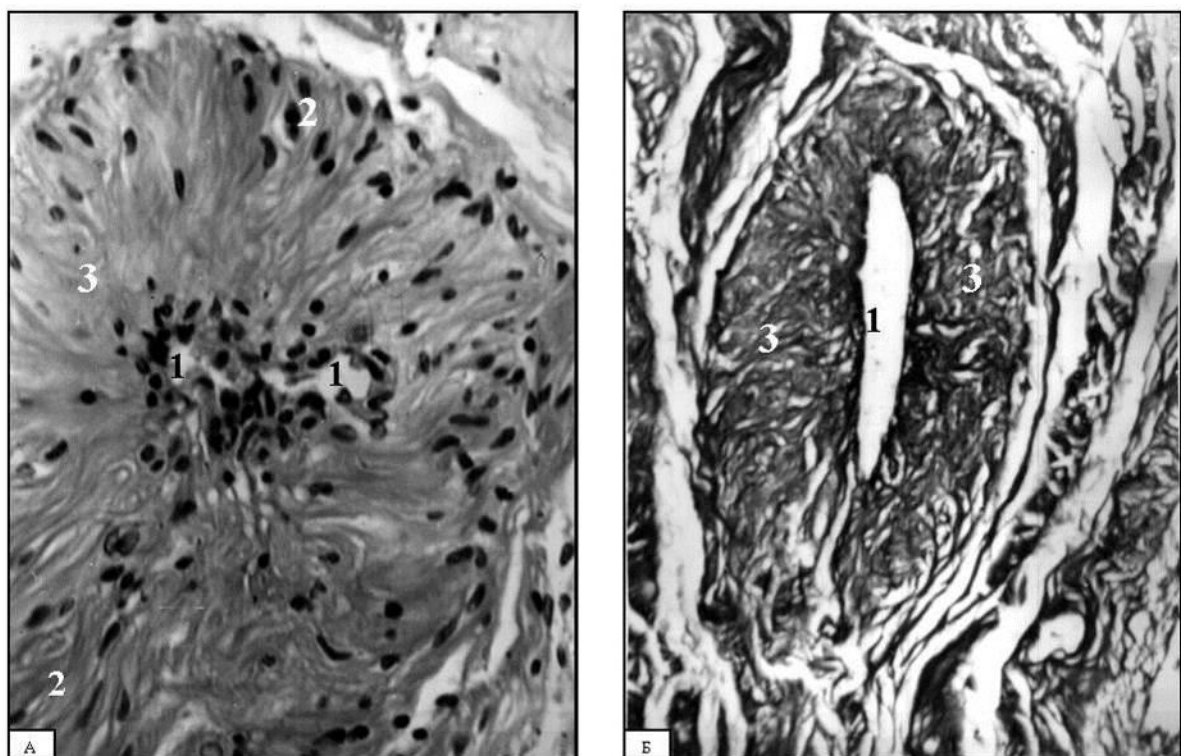


Рис. 7.3. Перекалібрування вен шийки: звужений прозір (1) оточений проліферуючими ендотеліоцитами ; палисадоподібне розташування фібробластів (2) у потовщеній стінці; гіперпродукція колагену з незавершеною надмолекулярною будовою (3). А - забарвлення гематоксилин-еозином; Б - імпрегнація сріблом. МБД-6: А - об. 20; Б - об. 9; фотоок. 10.

зрізуються у різних проекціях та розміщуються серед багаточисельних анастомозуючих судин з явищами перекалібрування та запусріння (рис.7.2).

Слід відзначити, що **перекалібрування судин** (рис.7.3;7.4) супроводжується втратою ними аргірофілії та злиттям колагенових волокон у суцільні гомогенні поля гіаліну. Внаслідок цього судини перетворюються на товстостінні кільця з дуже вузьким прозором, який до того ж часто може бути відсутнім. Лише окремі артерії зберігають м'язовий шар з характерною ретикуліновою сіткою.

Перекалібрування вен принципово відрізняється: воно проходить за рахунок гіперпродукції недозрілого колагену проліферуючими фібробластами, які набувають палісадоподібної орієнтації навколо прозору судин.

Сполучнотканинні структурні одиниці, що утворюють вищевказані частки мають цікаву гістотопографію. У центрі їх помітно мілковічкувату сітку із ніжних ретикулінових волокон, які втрачають аргірофілію у напрямку до периферії кожної частки, потовщуються, зливаються між собою та утворюють товсті гомогенні колагенізовані стрічки, які розташовані по периферії дольок (рис.7.5).

Необхідно підкреслити, що співвідношення пухкого та щільного сполучнотканинних шарів за товщиною змінюється в капітально-каудальному напрямку. Якщо у каудальній частині уразова шийка представлена фактично на всю товщу - від склепіння до слизової каналу, лише шаром щільної тканини організованої у дольки, то в напрямку до перешийка цей шар конічно звужується до тонкої смужки під слизовою. Зовнішній шар на рівні перешийка, наповнюючись м'язовими волокнами (перешийковий м'язовий жом), переходить у міометрій.

Звертають на себе увагу значні переміни, що відбуваються у **порції**. Її маса значно збільшується, а форма стає видовженою (див.рис.7.1). Втрачається складчастість ендocerвікальної частини слизової у зоні трансформації, а

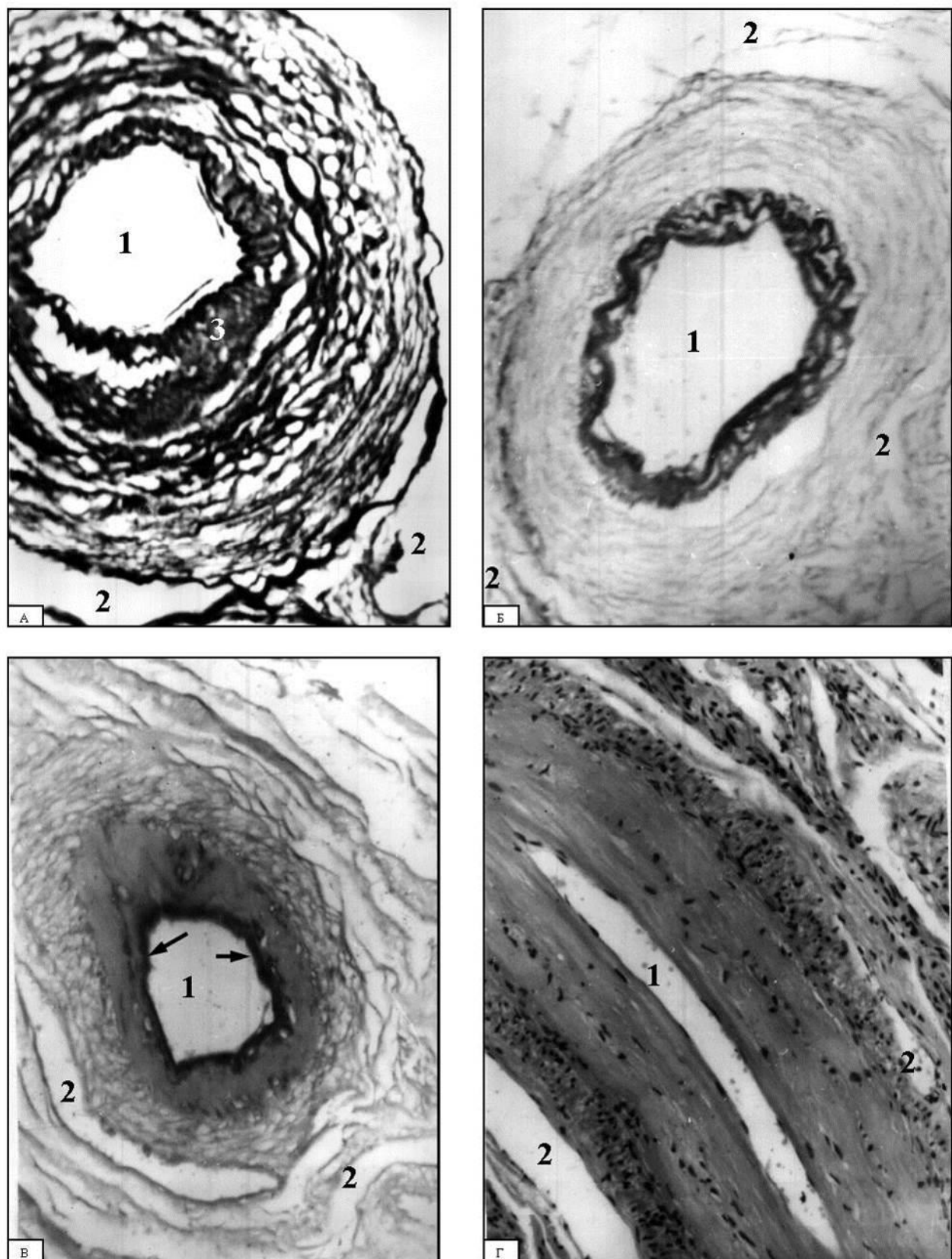


Рис. 7.4. Перекалібрування артерій. А - значне потовщення стінки, колагенізація ретикулінового каркасу, особливо субінтимально(3); Б - мультиплікація внутрішньої еластичної мембрани з частковим еластолізом; В - плазматичне просочування інтими (↑); Г - гіаліноз стінки артерії. Прозір артерій (1) та вен (2). А - імпрегнація сріблом; Б - забарвлення на еластику за Вейгертом; В - ШІК-реакція; Г - забарвлення гематоксилин-еозином. МБД-6: А - об.20; Б,В,Г - об. 9; фотоок. 10.

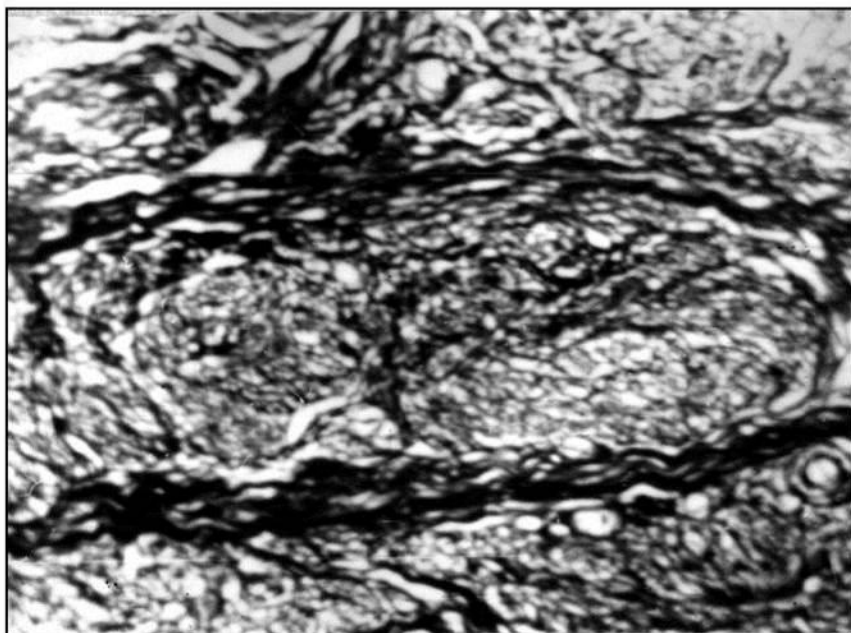


Рис. 7.5. Колагенізація стромі тканинної структурно-функціональної одиниці (частки) сполучнотканинного шару уразової стінки, яка наростає до її периферії. Імпрегнація сріблом за Гоморі. МБД-6; об.20; фотоок. 10.

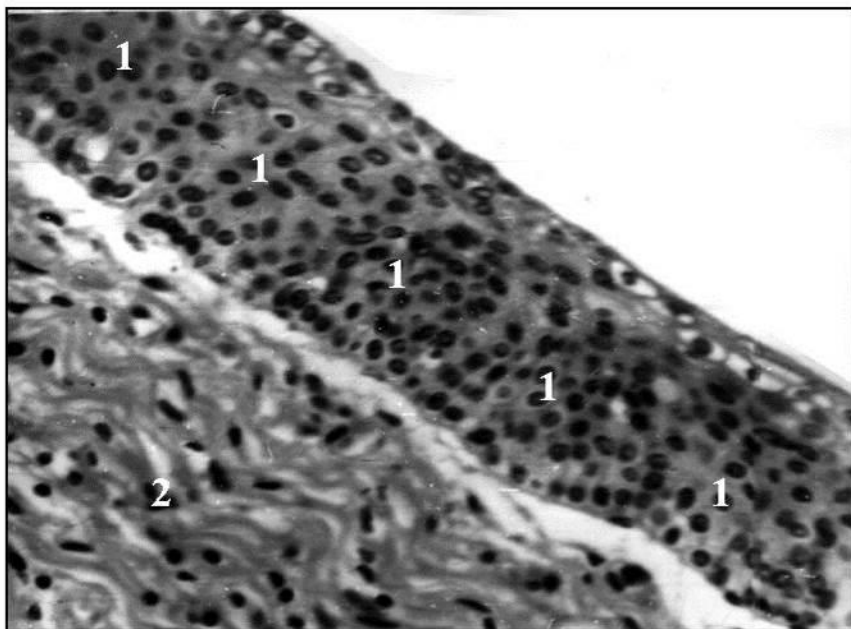


Рис. 7.6. Витончення шару лускатого епітелію, порушення дозрівання, відсутність продукції глікогену та стратифікації внаслідок інверсії топографії його структурно-функціональних одиниць епітелію (1). Грубоволокниста стрічкова колагенова строма порції (2) перешкоджає утворенню "пенькової" сітки та акантозу, внаслідок чого епітелій набуває вигляду псевдодиспластичного. Забарвлення гематоксилин-еозином. МБД-6; об. 20; фотоок. 10.

міжепітеліальна межа з рівня зовнішнього вічка уразової шийки пересувається далеко у глибину каналу. Останнє відбувається за рахунок перебудови ендocerвікальної слизової - втрати залоз та метаплазії покpівного циліндричного епітелію у багатошаровий лускатий. Строма власне слизової колагенізується та набуває властивостей, характерних для порції.

Таким чином, якщо виходити не з суто анатомічних понять, а з гістотопографії відповідних тканин, то у жінок похилого віку межа між ендocerвікальною слизовою та порцією знаходиться інколи на десятки міліметрів вище анатомічного зовнішнього вічка шийкового каналу (див. рис.7.1).

Строма порції, у зв'язку із зміною форми останньої, включає частково щільний сполучнотканинний шар стінки уразової шийки, з одного боку, а з іншого - в ній з'являється значна домішка колагенізованої стромы власне слизової оболонки. Остання відрізняється впорядкованим вертикальним розташуванням паралельних жмутиків колагенових волокон та відсутністю там великих облітерованих судин (рис.7.6).

Епітелій, що покриває порцію, у похилому віці значно тонший, ніж у дітей та фертильних жінок. Потоншення відбувається за рахунок значного сплюснення епітеліальних клітин у зв'язку зі зменшенням продукції та накопичення глікогену у їх цитоплазмі (див.рис.7.6). Цікаво відмітити нерівномірність цього процесу - тобто на вищеписаному тлі зустрічають островці епітелію, які виглядають, як у молодих. На інших ділянках спостерігають витончення епітелію за рахунок зменшення кількості клітинних рядів та сплюснення клітин, які замість глікогену накопичують кератогіалін. Останні не втрачають зв'язку між собою і злищуються з поверхні епітелію у вигляді рогових пластинок.

У місцях вищевказаної атрофії та метаплазії епітелію спостерігали вогнищеву активізацію проліферативних процесів у базальному шарі лускатого епітелію. У таких місцях відповідно активується і проліферація капілярів.

Базальна мембрана дезінтегрується, а під нею накопичується досить велика кількість лімфоцитів. Враховуючи наявність у вогнищах проліферації епітелія клітин, які мають великі поліплоїдні ядра та атипові мітотичні фігури, останні можна розцінювати вже як вогнища дисплазії або інтраепітеліальної неоплазії (рис.7.7).

В описаних спостереженнях цікавим є чітка часова та просторова синхронізація проліферації епітелію, вогнищевого росту капілярів та накопичення імуноцитів. Слід відмітити, що епітеліальні клітини базального шару не мають тенденції дозрівання, а переміщуються до поверхні епітелію, утворюють невеликі вузлики у епітеліальному пласті, які відповідають окремим структурно-функціональним одиницям (див.рис.7.6).

Базальна мембрана багат шарового лускатого епітелію порції з віком значно потовщується та ущільнюється. Разом з тим, вона не втрачає аргірофілії. Слід відмітити також редукцію субепітеліальної сітки капілярів.

За властивостями будови підлеглої строми можна досить чітко встановити місце, з якого розпочалося заміщення циліндричного епітелію лускатим у зоні змінної будови в зв'язку з переміщенням міжепітеліальної межі у капітальному напрямку впродовж цервікального каналу. Строма, що підстилає лускатий епітелій у ділянці його постійного існування не відрізняється за будовою, тоді як новоутворена слизова, вкрита лускатим епітелієм, характеризується тим, що підлегла строма побудована з досить ніжних паралельних хвилеподібних жмутиків колагенових волокон, які мають впорядкований каудально-капітальний напрямок. Крім того, у цьому ж напрямку відбувається і перетворення аргірофільних волокнистих структур у колагенові. Іншою особливістю цієї сполучної тканини є велика кількість синусоїдальних капілярів, видовжених по вертикальній вісі паралельно до епітеліального пласта та відсутність еластичних волокон у складі базальної мембрани.

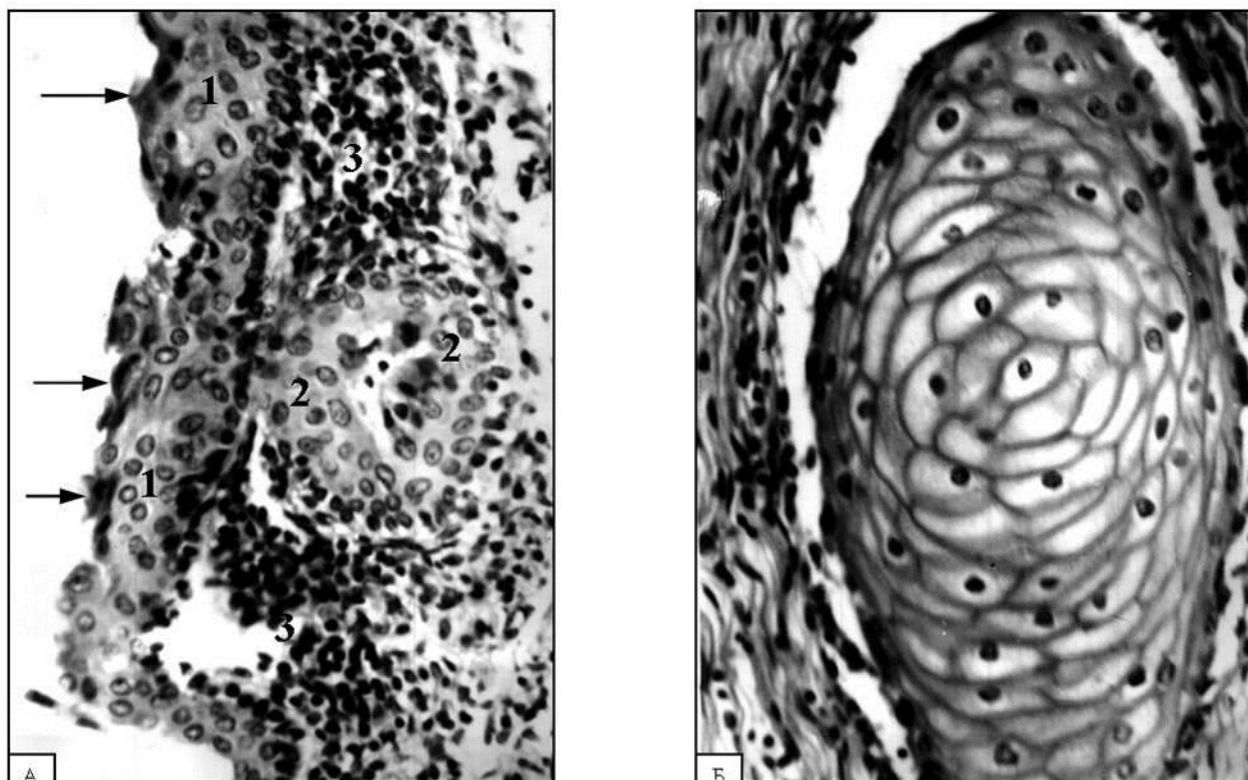


Рис. 7.7. А - лускатоклітинна метаплазія: інтенсивна проліферація лускатих клітин на верхівках листкоподібних складок (1) та у глибині залоз (2) з витісненням циліндричних клітин на поверхню піста (↑). Імунне запалення у стромі (3); Б - острівцеві зрілого лускатого епітелію у глибині стромі порції може симулювати інфільтративний пухлинний ріст. Забарвлення гематоксилін-еозином. МБД-6: об.20; фотоок. 10.

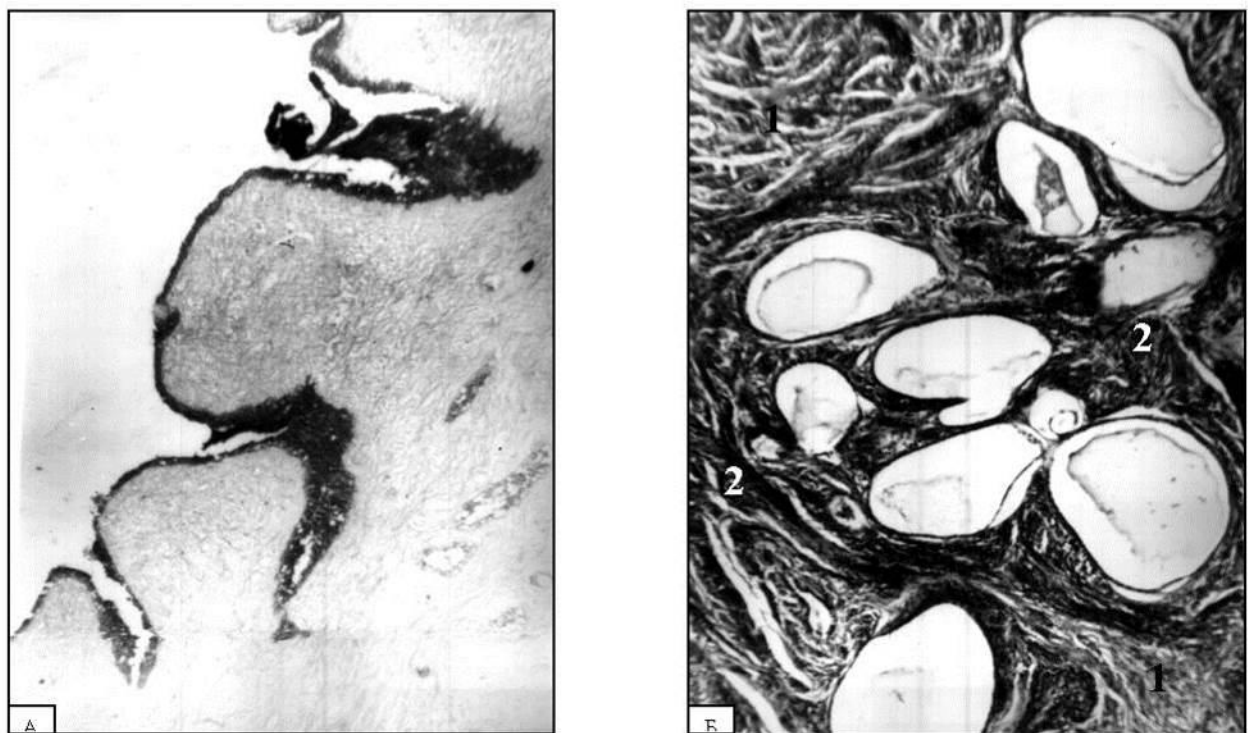


Рис. 7.8. Атрофія листкоподібних складок (А). Кістозне розширення залоз (Б). Склероз (1) та м'язова метаплазія стромі (2). А - ШІК-реакція; Б - забарвлення "азаном". МБД-6: об.3,5; фотоок. 10.

Ендоцервікс. Найбільш цікаві зміни у жінок похилого віку відбуваються з боку слизової ендоцервікального каналу. Вони торкаються як самого епітелію, так і загальної будови залоз та стромы.

У досліджених препаратах шийки жінок похилого віку слизова оболонка побудована наступним чином. З віком втрачаються характерні складки (*plicae palmatae*); розгалуження більшості залоз, за виключенням поверхневих відділів вивідних протоків, значно розширюються, перетворюючись у псевдокістозні порожнини, діаметром від декількох сот мікрометрів до десятків міліметрів (рис.7.8).

Кістозно розширені залози виповнюються муцинозним секретом зі значною домішкою білка, що помітно при забарвленні "азаном" за Слінченко, та десквамованим і некротизованим епітелієм. Разом з тим, слід відмітити, що епітелій, який викладає навіть великі кістоподібні порожнини місцями виглядає кубічним з явищами активної апокринової секреції. Тобто він не відрізняється від епітелію, що вистилає залози, які вільно сполучаються з прозором цервікального каналу. Так само, як і властивості слизу в обох структурах та у цервікальному каналі не відрізняються фізико-хімічно та гістохімічно одні від одних (рис.7.9).

Лише в окремих випадках мова може йти про справжні кістозні утворення - так звані Наботові яєчка. Але, на відміну від існуючого переконання щодо їх локалізації переважно в порції, гістотопографічні зрізи показують, що подібні утворення у жінок похилого віку суцільним шаром вкривають всю слизову цервікального каналу від внутрішнього до зовнішнього вічка (див.рис.7.1;7.8).

Надзвичайно цікавими є зміни, що відбуваються з віком у стромі власне слизової оболонки.

На відміну від чіткої двокомпонентної будови, яку спостерігали у дитячому та молодому віці - тобто пухкої ретикулінової перигландулярної стромы та щільного, базально розташованого колагенового компоненту - у

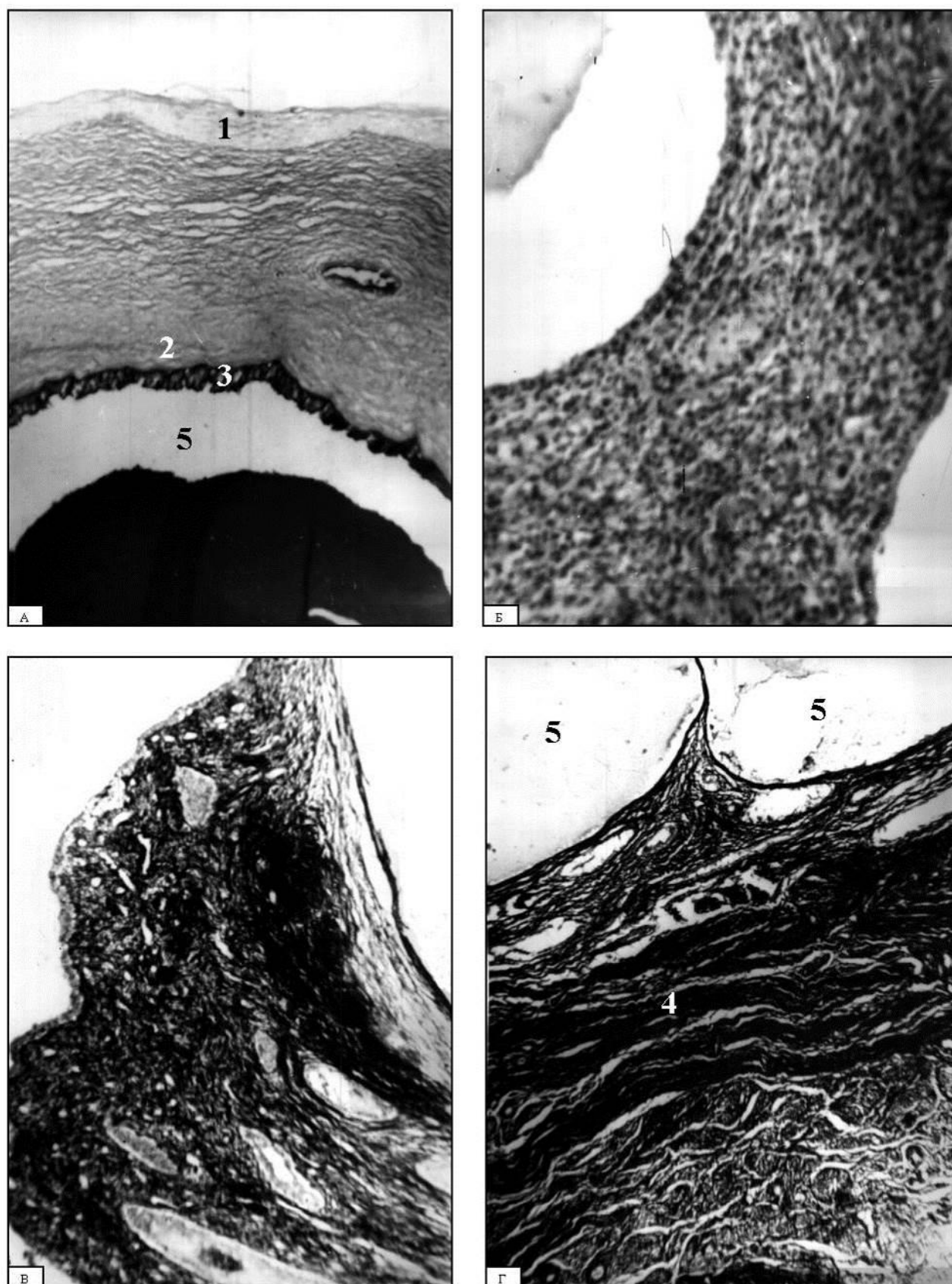


Рис. 7.9. Цервікальний канал: лускатоклітинна метаплазія (1) без глікогеноутворення; склерозована фібрилярна строма (2); Наботове яєчко, викладнене активно секретуючим епітелієм (3); Б - проліферація фіброblastів у стромі слизової; В - колагенізація стромі листкоподібних складок; Г - м'язова метаплазія зовнішнього шару ендцервіксу (4) та кістозна трансформація (5). А - ШІК-реакція; Б - забарвлення гематоксилин-еозином; В, Г - імпрегнація сріблом. МБД-6: А - об. 9; Б,В,Г - об. 3,5; фотоок.10.

жінок похилого віку прослідковують чітку тенденцію до перетворення пухкої ретикулінової строми на щільну колагенову (див.рис.7.9).

Таке перетворення строми гістотопографічно чітко корелює з тенденцією до кістозного розширення залоз, утворення Наботових яєчок та метаплазії покрівного циліндричного епітелію у лускатий. Навколо залозистих розгалужень, котрі зберігають нормальний, або мають дещо розширений прозір, ще вдається бачити шар пухкої ретикулінової строми. По мірі колагенізації волокон, тобто втрати ними спорідненості до срібла, злиття окремих фібрил у широкі смуги та товсті жмутики і суттєве зменшення кількості фібробластів між ними, що супроводжується значним ущільненням та ретракцією волокнистих структур, відбувається розширення залоз та утворення кістоподібних порожнин (див.рис.7.8;7.9).

Таким чином, отримані дані свідчать про те, що процес кістозного перетворення залоз ендocerвіксу пов'язаний з первинними змінами з боку оточуючої їх строми. Остання із двокомпонентної, перетворюється на щільну колагенізовану малоклітинну строму навіть з явищами гіалінозу. При означеній реструктуризації відбувається суттєва втрата об'єму перигландулярної сполучної тканини за рахунок її ущільнення, пов'язаного з властивістю колагенових волокон до більш компактної упаковки та укорочення фібрил, як це спостерігають у будь-якій рубцевій тканині.

Розширення залоз, з нашої точки зору, є вторинним процесом, пов'язаним з вивільненням додаткового простору при перебудові та ущільненні строми, який виповнюється за рахунок розширення залоз. Тому не дивно, що окремі глибокі кістоподібні залозисті порожнини вдається зустріти в дуже глибоких шарах уразової стінки (див.рис.7.8).

Можливо, зміни, що відбуваються у слизовій шийки жінок похилого віку ("аденоматоїдна гіперплазія") є аналогом змін, які спостерігають у молочній залозі при дисгормональних процесах, таких як фіброаденоматоз (фіброзно-кістозна мастопатія - хвороба Реклю-Шимельбуша). Тобто відома теорія

морфогенезу Наботових яєчок щодо провідної ролі первісного перекриття вивідних протоків ендocerвікальних залоз лускатим епітелієм, згідно до наших спостережень, не відповідає дійсності.

Деякі розширені залози все ж дійсно перетворюються з часом на ретенційні кісти, де тиск є підвищеним, епітелій втрачає здатність до секреції, стає плескатим та підлягає атрофії. Вказане вірогідно є наслідком ретракції строми навколо окремих вивідних протоків або стискання їх покручених ходів розширеними залозами та перекручування цих протоків (див.рис.7.8).

Морфогенез вищеописаних перетворень слизової оболонки цервікусу, підтверджується на препаратах, забарвлених за Мак Манусом, який виявляє дуже багатий на 1,2-глікольні групи цервікальний слиз (див.рис.7.9).

Циліндричний епітелій, що вистилає цервікальний канал та залози у жінок похилого віку здебільшого дуже високий, вакуолізований, ядра розташовуються базально. Надядерний цитоплазматичний простір виповнюється великою кількістю вакуолей, що вміщують слиз, багатий на нейтральні мукополісахариди. Секреція слизу відбувається, головним чином, за принципом апокринової. У залозах, що розширюються, спостерігають масивну десквамацію епітеліальних клітин, які також додають свою частку до секрету. Серед останнього довгий час зберігаються ядра та фрагменти цитоплазми злушеного епітелію.

Таким чином, епітелій ендocerвікусу набуває багато спільних рис з ендометрієм у фазі секреції.

Покрівний епітелій ендocerвікального каналу у жінок похилого віку досить часто піддається метаплазії у лускатоклітинний (див.рис.7.1;7.6;7.7). Причому така метаплазія відбувається на всьому протязі каналу - від зовнішнього вічка цервікального каналу до внутрішнього. Перебудова епітелію, у той же час носить вогнищевий характер у вигляді окремих острівців, розкиданих на всьому просторі слизової. Цікавим є те, що метаплазія проходить синхронно з перебудовою підлеглої строми. Якщо в місцях,

викладених циліндричним епітелієм підлегла строма, як і в нормі, подана пухким ретикуліновим войлоком, то там, де в поверхневих шарах відбулася трансформація пухкої строми в щільну колагенізовану, спостерігають метapлазію циліндричного епітелію у лускатий (див.рис.7.6).

Вказане дуже чітко вдається спостерігати на препаратах, забарвлених "азаном" за Слінченко. Камбіальні клітини в окремих місцях перетворюються на типові лускаті: базальні та шиповидні. Клітини циліндричного епітелію в цих місцях витісняються в поверхневий шар і поступово злущуються. Цікаво, що процес метapлазії відбувається переважно у покрівному епітелії, а не у глибині залоз, хоча останнє також не виключається (див.рис.7.7).

Подібні спостереження свідчать про те, що стовбурові епітеліальні клітини як у циліндричному так і у лускатому епітеліях уразової шийки розташовуються, на відміну, наприклад, від ендометрію та кишківника, не у донних відділах залоз, а розкидані по всій території слизової, формуючи там епітеліальні структурно-функціональні одиниці, як це доведено останнім часом по відношенню до лускатого епітелію.

Метapластичний лускатий епітелій майже втрачає здатність до продукції та накопичення глікогену. Власне, глікоген-синтезуюча функція у жінок похилого віку є редукованою і в епітелії порції (див.рис.7.6;7.9).

Поряд з колагенізацією пухкої ретикулінової строми, спостерігали також явище метapлазії фібробластів у гладком'язові волокна, які утворюють досить товсті жмутики розсіяні без певного порядку в слизовій оболонці переважно навколо залоз та в поверхневих шарах під покрівним епітелієм в місцях колишнього розташування пухкої багатой на фібробласти строми (див.рис.7.8;7.9).

Таким чином, основні напрямки змін, що спостерігають у стінці уразової шийки у жінок похилого віку є наступними:

1. Відбувається масове запусіння (перекалібрування) та гіаліноз судин у внутрішній сполучнотканинній частині уразової шийки, що надає їй значної

додаткової щільності. У той же час зовнішня частина уразової шийки, що переходить у параметрій, особливих змін не виказує і залишається відносно пухкою.

2. Порція уразової шийки має тенденцію до видовження, а межа між багатошаровим лускатим епітелієм та ендocerвіксом з віком переміщується у капітальному напрямку. Лускатий епітелій накопичує лише слідові кількості глікогену.

3. Строма ендocerвіксу у похилих втрачає двокомпонентну будову - пухка перигландулярна багата на фібробласти та ретикулінові волокна сполучна тканина трансформується у грубоволокнисту колагенову, а фібробласти перетворюються у гладком'язові клітини, що супроводжується ущільненням та значним (у декілька разів) зменшенням об'єму, зайнятого строною.

4. Як наслідок вищевказаного, відбувається ретракція стінок залоз, значне розширення прозору та перетворення їх у кістоподібні порожнини без втрати секреторної активності з боку циліндричного епітелію, що викладає їх.

Внаслідок описаних процесів слизова уразової шийки перетворюється на всьому протязі каналу у суцільну масу невеликих кістоподібних порожнин - процес, відомий під назвою аденоматоїдної гіперплазії. Кісти, які знаходяться на рівні зовнішнього отвору каналу, іменують Наботовими яєчками.

5. Внаслідок колагенізації ретикулінової строми під покрівним епітелієм каналу відбувається вогнищева метаплазія циліндричних клітин у лускаті. Гістотопографія процесу вказує на існування дискретних епітеліальних структурно-функціональних одиниць зі своїми власними стовбуровими клітинами, розкиданими по всій слизовій, тобто на територіях, що викладені як лускатим так і циліндричним епітелієм.

6. У жінок похилого віку спостерігають суттєву активізацію секреторного процесу з боку циліндричного епітелію, який продукує у цьому віці густий слиз, багатий на нейтральні мукополісахариди.

7. Враховуючи, що всі перераховані вище ознаки перебудови ендочервіксу у жінок похилого віку є подібними до тих, які спостерігають у молочних залозах, можна дійти висновку, що вони є гормонально залежними і можуть бути підґрунтям різноманітної патології уразової шийки (аденоматозні поліпи, аденокарциноми, фіброїди тощо).

РОЗДІЛ 8

ГІСТОФІЗІОЛОГІЯ УРАЗОВОЇ ШИЙКИ У ВАГІТНИХ

Стінка уразової шийки, як і в нормі, складається із сполучнотканинної частини та слизової.

Сполучнотканинна трубка досить чітко поділяється на два шари.

Зовнішній - пухкий, який латерально переходить у параметрій, каудально - у стінку піхви та капітально - у міометрій.

Внутрішній шар побудований із щільної сполучної тканини та великої кількості судин. Під час вагітності у зовнішньому шарі значно збільшується кількість пучків гладком'язових волокон, що мають переважно капітально-каудальний напрямок. У ділянці перешийка формується масивний циркулярний м'язовий жом, який переходить у міометрій.

Кровоносні судини, що проходять у сполучнотканинному шарі, відносно мало відрізняються від судин, які знаходяться тут у нормі, за виключенням їх калібру. Під час вагітності діаметр останніх значно збільшується.

Сполучна тканина пухкого шару відрізняється наявністю товстих колагенових жмутиків та стрічок, що мають переважно вертикальний напрямок та більш-менш прямий хід. У той же час самим колагеновим волокнам притаманна спіралеподібна хвилястість невеликої амплітуди. Колагенові пучки обмінюються між собою окремими волокнами, які обрамляють розташовані впродовж пучків фібробласти, формуючи навколо останніх дрібновічкувату сітку.

Жмутики колагенових волокон переплітаються з пучками досить товстих та довгих (гіпертрофованих) гладком'язових клітин (рис.8.1). Співвідношення сполучна тканина-м'язи змінюється на користь останніх у напрямку до перешийка, де циркулярний м'язовий жом повністю витісняє

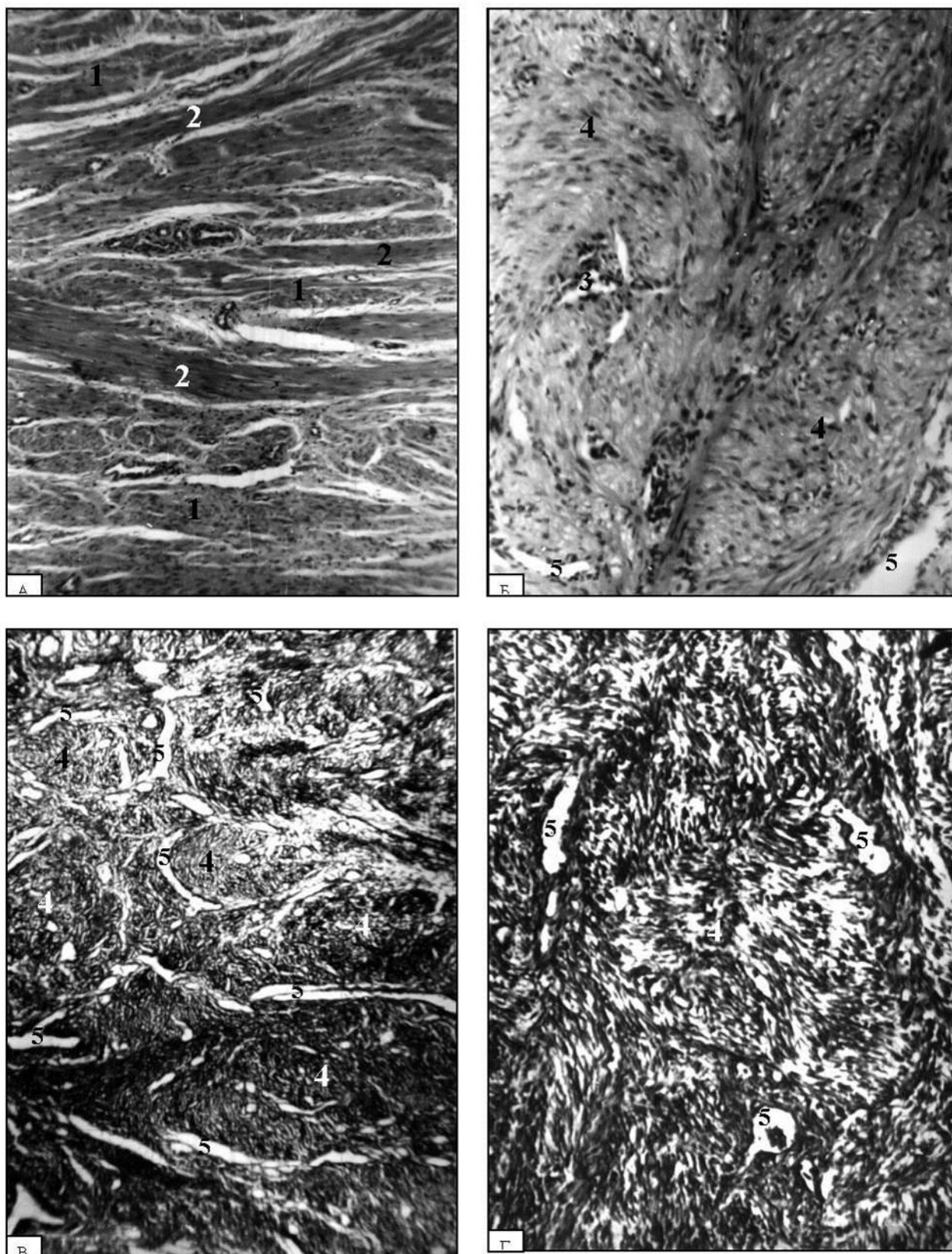


Рис.8.1. Сполучнотканинний шар стінки шийки при вагітності. А - пухка зовнішня частина: колагенові жмутики (1) чергуються з гладком'язовими стрічками (2). Б - гіперплазовані частки щільного шару з центральними артеріями (3). В - ретикуліновий каркас часток (4), розміщених у вічках венозної сітки (5). Г - м'язова метаплазія окремих часток. А,Б - забарвлення гематоксилін-еозином, В - імпрегнація сріблом, Г - забарвлення "азаном". МБД-6: А,В - об.3,5; Б,Г - об.9; фотоок. 10.

пухкий сполучнотканинний шар.

Щільний сполучнотканинний шар, що складає основу цервікальної стінки, як і у невагітних, поданий колагеновими волокнами, які формують досить масивні різно орієнтовані у просторі дольки, в центрі яких розташовуються групи фібробластів, відділених один від одного ніжними колагеновими перетинками. По периферії таких часток колагенові волокна зливаються між собою у товсті стрічки, що обрамляють центральну, багату на фібробласти, частину дольки (див.рис.8.1).

Вищеописані частки на поперечному зрізі мають вигляд округлих та овальних ділянок які обрамлені та розділені між собою прозорами тонкостінних вен та капілярів синусоїдного типу. Судини формують тримірну великовічкувату сітку, у якій і розміщуються дольки - структурно-функціональні елементи сполучнотканинної частини стінки уразової шийки.

Таким чином, на основі вивчення будови уразової шийки на гістотопографічних зрізах, зроблених в різних проекціях, можна дійти висновку, що елементарною тканевою структурною одиницею сполучнотканинної частини уразової шийки є фібробластно-колагенова долька, що має веретеноподібну форму. У центральній частині останньої розташовується група фібробластів, що, можливо, є нащадками однієї стовбурової клітини, окремої для кожної частки (дольки).

Тобто на поперечному зрізі кожна частка має центрально розташоване ядро із клітин та своєрідну оболонку із щільно упакованих колагенових жмутиків, що переходять на кінцях описаної веретеноподібної сполучнотканинної одиниці у компактні колагенові хвостики (див.рис.8.1).

Кровопостачання сполучнотканинних часток відбувається як за рахунок судин, що проходять між дольками, так і розміщених у їх центрі. При вагітності відбувається переорієнтація напрямку довгої вісі вищевказаних сполучнотканинних часток. Якщо у зовнішніх шарах щільної частини стінки

вони мають вертикальний напрям, то в середніх та внутрішніх ділянках - переважно циркулярний.

Товщина уразової шийки при вагітності практично не змінюється. Недивлячись на це, одним з найважливіших компонентів, що підлягає суттєвим змінам є **судинна система** уразової шийки.

Великі судини розташовуються головним чином у зовнішніх ділянках сполучнотканинного шару, на межі між її пухкою та щільною частинами, і мають переважно вертикальний напрямок. Від них у горизонтальній площині через певні проміжки у напрямку до слизової відходять гілки, які безпосередньо під ендочервіксом розгалужуються на кінцеві артерії досить великого калібру. Останні утворюють під слизовою спіралеподібні клубки по типу рацемозних аневризм (рис.8.2). Накінець слід відмітити перебудову і судин слизової. Тут домінуючими стають артеріоли з чіткими товстими м'язовими сфінктерами.

Що стосується будови судинних стінок при вагітності, то вона докорінно змінюється, причому перебудова стосується переважно артерій (рис.8.3). Поряд зі значним збільшенням калібру судин за рахунок розширення їх прозору, відбувається виражена гіпертрофія та перебудова самих стінок судин, що проявляється у наступному.

Значно потоншується та майже зникає субендотеліальний сполучнотканинний шар, внаслідок чого ендотелій безпосередньо прилягає до внутрішньої еластичної мембрани.

Найбільш цікаві зміни відбуваються у середньому шарі судин. На відміну від невагітного уразу, середній шар артерій тут поданий суцільним м'язом. Зовнішні шари м'язу утворені переважно циркулярними або спірально розташованими гладком'язовими клітинами, тоді як внутрішні підендотеліальні міоцити мають повздовжній напрямок (див.рис.8.3). Внаслідок нерівномірної проліферації останніх по периметру судини, майже у всіх артеріях та венах утворюються валикоподібні "подушечки", розділені між собою глибокими

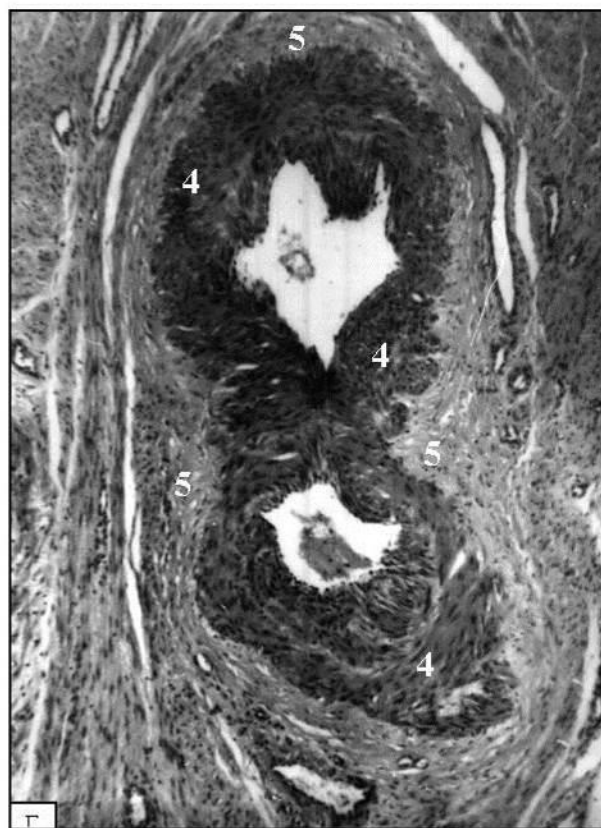
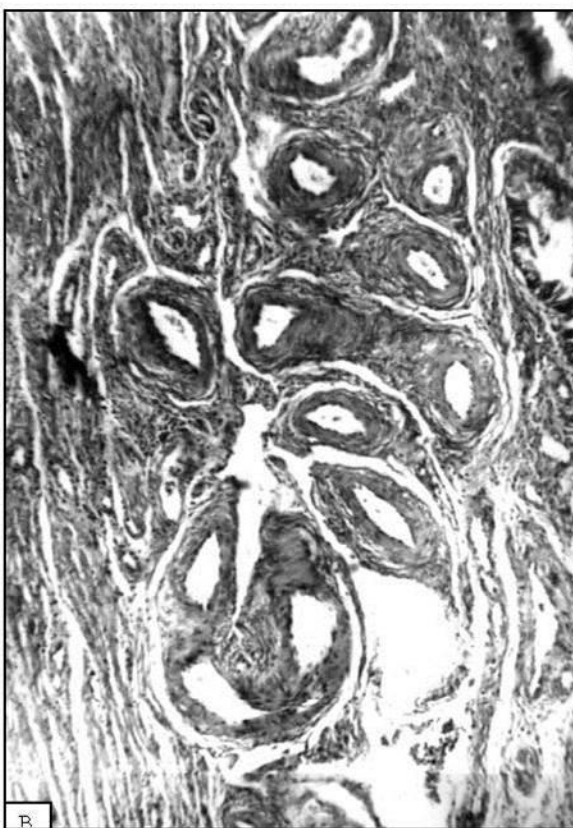
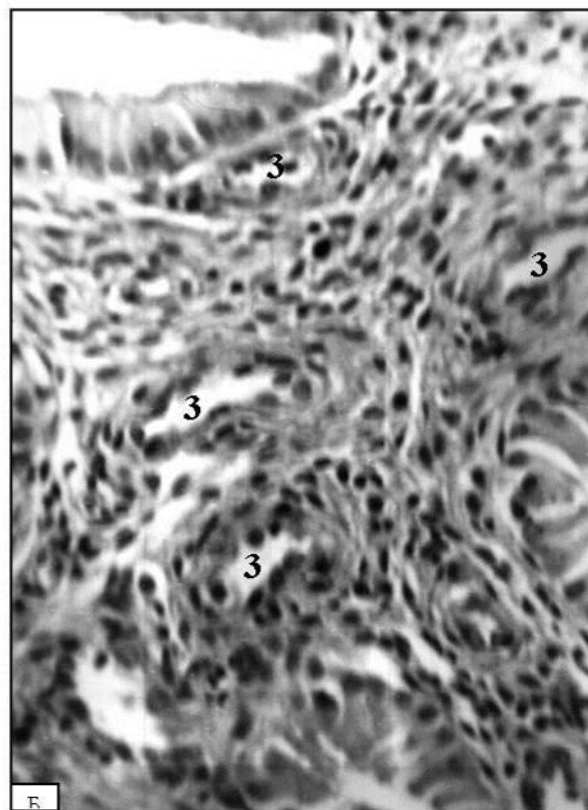
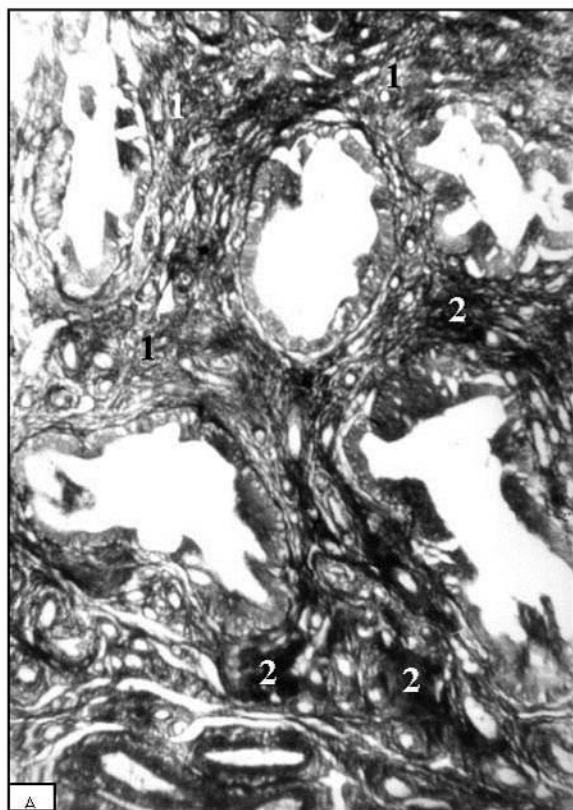


Рис. 8.2. А - "спонгіоз" ендочервіксу при вагітності. Переважання ретикулінової стромі (1) над колагеновою (2). Б - перекалібрування капілярів слизової у артеріоли (3). В - рацемозне (зімєтподібне) артеріальне утворення під слизовою. Г - гіперплазія м'язового шару(4) артерій та розпушування адвентиції (5). А - імпрегнація сріблом, Б,В - забарвлення гематоксилин-еозином, Г - забарвлення за ван Гізоном. МБД-6: А - об.9; Б - об. 20, В,Г - об.3,5; фотоок. 10.

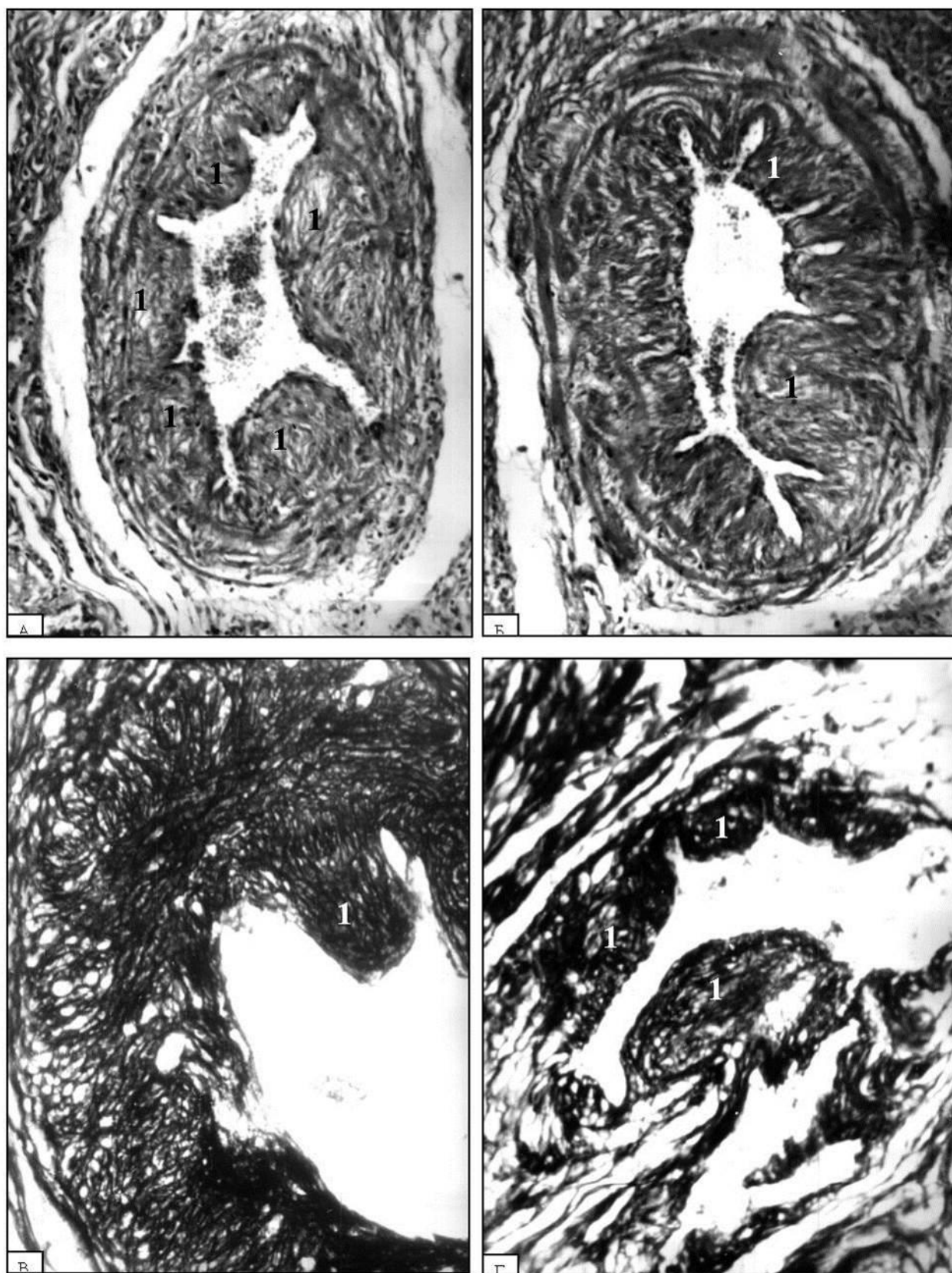


Рис. 8.3. Перебудова судин шийки при вагітності. Гіпертрофія циркулярного м'язового шару та утворення вогнищевих повздовжніх валикоподібних субінтимальних міоцитарних проліфератів - "подушечок" (1) у стінках артерій (А,Б,В) та вен (Г). А,Б - забарвлення "азаном"; В,Г - імпрегнація сріблом. МБД-6: об.20, фотоок.10.

борізтками. Аналогічні подушечки утворюються і у венозних судинах у вигляді ізольованих вогнищевих потовщень але не супроводжуються, що дуже цікаво, гіперплазією циркулярного м'язового шару.

Вище описані повздовжні валики відіграють, з нашої точки зору, надзвичайно важливу роль у повному перекритті прозору судин при їх спазмі, внаслідок заходження "подушечок" у відповідні боріздки на протилежній стороні судинної стінки. Цікаво, що субінтимальні гладком'язові валики з'являються та існують тільки у вагітному уразі.

Зупинці кровотечі сприяє також поява навколо артерій та вен своєрідного пухкого сполучнотканинного шару (адвентиції), товщина якого порівняльна з товщиною м'язового шару артерій (див.рис.8.2) і складається з розпушених колагенових стрічок та проліферуючих фібробластів. Крім того, характерним для цієї зони є просочування її тканиною рідиною та яскраві явища вакуолізації цитоплазми фібробластів.

Таким чином, навколо великих судин утворюється муфта із пухкої сполучної тканини, яка дозволяє судинам вільно скорочуватися та переміщуватися відносно щільної сполучної тканини уразової шийки.

Такий же ефект зумовлюють своєрідні топографічні відношення між артеріями та венами, які оточують артерії щільним кільцем (див.рис.4.4). Крім того, в адвентиції артерій та вен вдається спостерігати широкі лакуни лімфатичних капілярів, які у вагітному уразі переповнюються багатою на білок лімфою.

На межі слизової основну гемостатичну роль, з нашої точки зору, відіграють спіралеподібні (рацемозні) артерії (див.рис.8.3) та перекалібрування артеріюлярних капілярів слизової на артеріоли з товстими м'язовими сфінктерами (див.рис.8.2).

Що стосується вен, то в їх стінках також спостерігають метаплазію фібробластів у гладком'язові волокна, які розміщуються у вигляді тоненької

смужки з двох-трьох рядів клітин, або утворюють невеликі субінтимальні подушечки. Зв'язок між стінками вен та оточуючими їх сполучнотканинними частками залишається щільним (див.рис.8.3).

Вказане свідчить про те, що венозні судини після пологів можуть залишатися розкритими, що і є основою одного з відомих післяпологових ускладнень - повітряної емболії та емболії біляплідними водами. Останню також нерідко спостерігають судові медики у випадках штучних кримінальних пологів, проведених шляхом позаоболонкового введення пінистих мильних розчинів.

Спостереження за судинами післяпологового уразу відкриває цікаву картину розподілу крові в артеріях та венах на препаратах, забарвлених "азаном" за Слінченко. Якщо прозір артерій виповнений кров'ю, тобто суцільно вкритий еритроцитами, то у прозорах вен помітно лише блакитну плазму крові без жодного еритроциту.

Вказане свідчить про високу досконалість судинного гемостатичного механізму, який спрацьовує при пологах.

При імпрегнації гістотопографічних зрізів уразової шийки сріблом за Гоморі, дуже чітко вдається прослідкувати описані вище процеси перебудови з боку строми, м'язів та судин, а також явища м'язової метаплазії.

У місцях, де відбувається новоутворення гладких м'язів або метаплазія фібробластів у гладком'язові клітини, навколо останніх утворюється ніжний ретикуліновий каркас з дуже високою спорідненістю волокон до срібла. Внаслідок цього усі етапи реструктуризації тканин уразової шийки отримують яскраву морфологічну документацію.

В тканині уразової шийки при вагітності відбувається також розростання нервових волокон, які чітко проступають на препаратах, забарвлених за ван Гізоном.

Слизова оболонка цервікального каналу (ендоцервікс) також суттєво перебудовується. Це стосується як строми, так і паренхіми. Перш за все слід

відмітити перебудову слизової на макро-мікроскопічному рівні організації. Характерні листкоподібні складки (*plicae palmatae*) при вагітності зникають. Розгалуження залоз стають надзвичайно багаточисельними та розташовуються одне біля одного, завдяки чому слизова набуває паренхіматозного вигляду з рівномірним насиченням її залозистим компонентом - відбувається так званий "спонгіоз" ендocerвіксу. Крім того, прозір залоз значно розширюється, а місцями вони кістоподібно трансформуються.

Епітелій як покрівний, так і залозистий інтенсивно проліферує, стає багаторядним з численними мітотичними фігурами. Подекуди зустрічають гігантські поліплоїдні ядра. Клітини стають високоцилідричними, витягнутими, з базально розташованими світлими ядрами та вузькою, високою, щільною над'ядерною смугою цитоплазми. Ознаки продукції слизу та секреції спостерігають лише на окремих ділянках. Розширені прозори залоз виглядають оптично порожніми. Вказана картина стає подібною до будови залоз ендометрію у фазі проліферації.

Що стосується строми слизової (див.рис.8.2), то вона також суттєво змінюється. Відбувається значна редукція, ущільнення та колагенізація пухкого перигландулярного стромального компоненту. Вказане, як і у жінок похилого віку є, з нашої точки зору, причиною значного розширення прозору залоз, тому що воно є пропорційним до вмісту колагену навколо залозистих розгалужень. Крім того, у слизовій, як було вказано вище, відбувається виражене перекалібрування судин. У вагітному уразі у стромі слизової переважають артеріоли (див. рис. 8.2).

Накінець, у базальних відділах слизової, на межі зі стромальною частиною уразу, серед щільної строми з'являються окремі жмутики гладко-м'язових клітин.

Слизова оболонка порції. Багатошаровий лускатий епітелій при вагітності піддається суттєвим змінам, що відбуваються одночасно з перебудовою підлеглої сполучної тканини. Епітелій, залишаючись за

товщиною приблизно таким, як і без вагітності, принципово змінює свою структуру.

Базальний відділ його набуває хвилястої форми завдяки глибокому проникненню капілярних петель і строми в епітеліальний пласт з одного боку, а з іншого - формування епітеліальних виростів в строму. Однак останні відрізняються від акантозу тим, що закінчуються на однаковій глибині (рис.8.4).

Внаслідок вказаної перебудови епітелій порції уразової шийки разом з підлеглою стромою стає подібним за гістологічною будовою до шкіри: з боку епітелію утворюється аналог пипкового шару дерми та “пенькової” сітки (rete pegs). Над верхівками капілярних петель епітелій потоншується і складається з двох-трьох шарів пластинкоподібних (лускатих) клітин, в яких зберігаються пікнотизовані ядра (явище паракератозу). У мальпігієвому шарі кожного з епітеліальних виростів можна бачити мітотичні фігури (див.рис.8.4).

Продукція глікогену та накопичення його у цитоплазмі лускатого епітелію при вагітності практично відсутні. Багаті на глікоген клітини можна зустріти лише у вигляді поодиноких екземплярів.

Описана перебудова, з нашої точки зору, пояснюється різкою активацією проліферативних процесів з боку епітелію, пов'язаних з вагітністю. З одного боку, інтенсивний поділ окремих стовбурових клітин супроводжується перетворенням відповідної структурно-функціональної одиниці епітелію на епітеліальну пипку, що глибоко вдається у підлеглу строму (див.рис.8.4).

З іншого боку інтенсивна проліферація епітеліальних клітин, швидке пересування їх у поверхневі шари та злущування чисто хронометрично не дозволяє епітеліальним клітинам дозрівати, функціонально диференціюватися, а тим більше накопичувати глікоген.

Накінець виділення проліферуючим епітелієм факторів росту, зокрема ангіогенних, призводить до інтенсивної проліферації капілярів під базальною

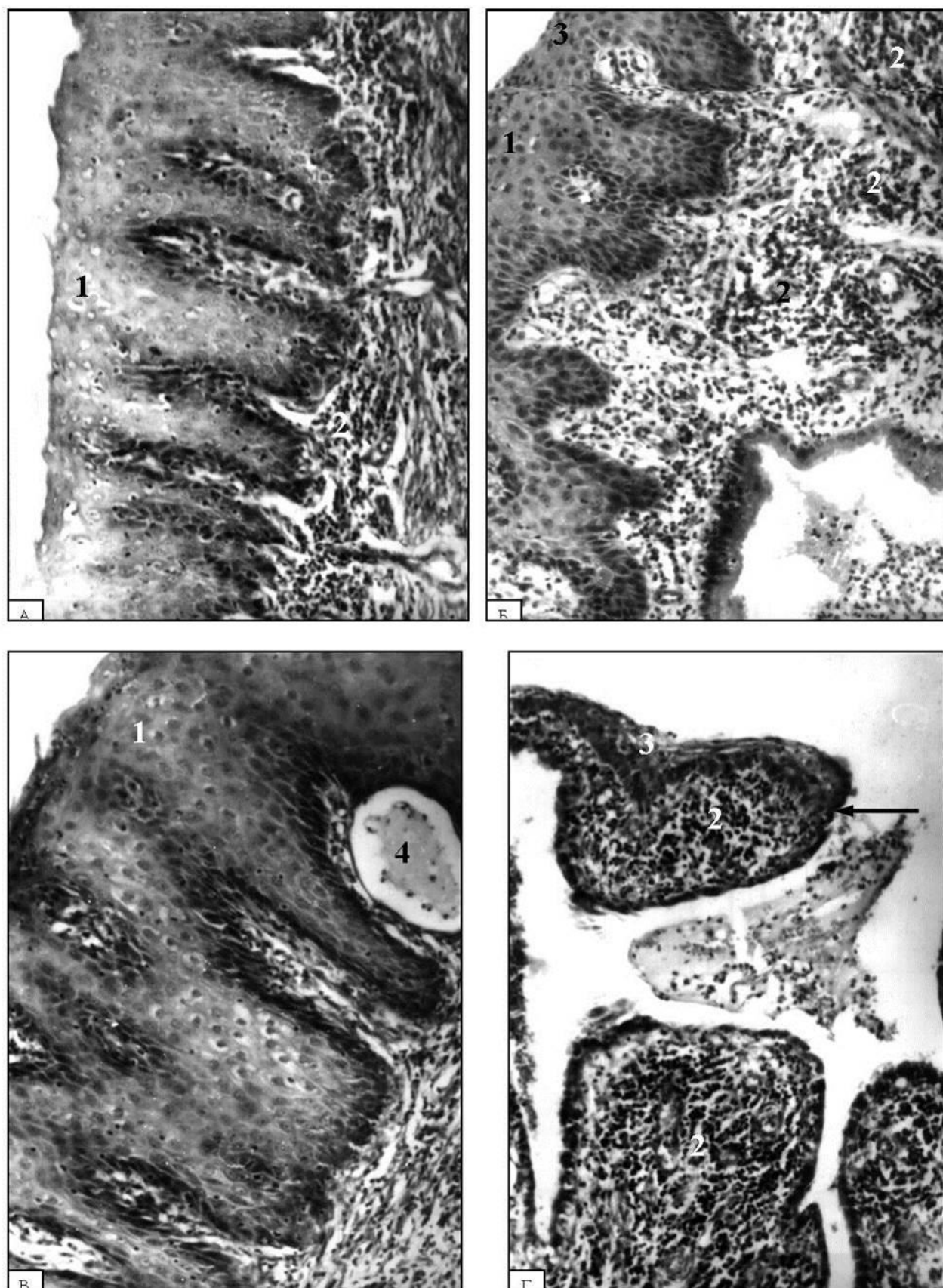


Рис. 8.4. Реструктуризація тканин порції у вагітної жінки: інтенсивна проліферація лускатого епітелію з утворенням глибоких акантотичних паростків. Порушення синтезу глікогену (1). Імунне запалення (2) під епітелієм наростає до зони змінної будови і супроводжується руйнацією лускатого епітелію (3) та заміщенням його циліндричним (↑) - тобто утворенням "ерозії вагітних". Крібровне утворення (4).

мембраною, петлі яких глибоко втілюються в епітелій проміж проліферуючих структурно-функціональних одиниць (див.рис.8.4).

Строма порції уразової шийки при вагітності також суттєво перебудовується. Характерний для неї шар колагенових слабоаргірофільних волокон практично розсмоктується. Внаслідок цього лускатий епітелій впритул наближається до щільного долькового сполучнотканинного шару уразової шийки. Безпосередньо під епітелієм на всьому протязі порції спостерігають докорінну перебудову (ремодуляцію) прилеглої до епітелію сполучної тканини (див.рис.8.4).

Завдяки проліферації фібробластів, накопиченню макрофагів (гістіоцитів) та лімфоцитів, з одного боку, утворюється суцільний, переважно лімфоїдноклітинний інфільтрат, товщиною приблизно в половину товщини епітелію. З іншого боку - спостерігають докорінну ремодуляцію сполучної тканини у районі інфільтрату (див.рис.8.4).

Колагенові волокна зникають, щільна епітеліальна базальна мембрана різко потоншується, а місцями руйнується повністю; капілярні петлі розташовуються регулярно але тільки у проміжках між епітеліальними виростами, а навколишній простір, зайнятий лімфоїдноклітинним інфільтратом, виповнюється ніжним, пухким новоутвореним ретикуліновим войлоком.

Таким чином, мова йде про своєрідне фізіологічне імунне запалення, що виникає під інтенсивно проліферуючим епітелієм в умовах гормональної стимуляції, властивій періоду вагітності. Не виключено, що таке запалення перешкоджає виживанню попадаючих у строму проліферуючих клітин епітелію при описаних порушеннях стромально-паренхіматозних взаємовідношень та стає на перепоні пухлинного процесу.

Зона змінної будови уразової шийки, тобто місце переходу циліндричного епітелію у багат шаровий лускатий, характеризується з боку ендocerвіксу вираженою проліферацією циліндричного епітелію, головним

чином покрівного, що супроводжується розростанням стромы, проліферацією капілярів та появою навколо останніх та у цілому в стромі слизової оболонки хронічного запального інфільтрату, який складається із лімфоїдних клітин, плазматичів та макрофагів.

Усе це разом призводить до появи багаточисельних пипкових розростань, як з боку ендцервіксу, так і з боку слизової, що вкриває зону трансформації. Тобто з'являються типові ознаки несправжньої пипкової ерозії з явищами хронічного запалення (див. рис.8.4).

У зоні змінної будови у глибинних відділах залоз спостерігають значну вакуолізацію цитоплазми окремих клітин, що знаходяться між базальною мембраною та щільним, високим циліндричним епітелієм, який відділяє їх від прозору залоз.

У деяких місцях залоз вказані клітини формують суцільний вакуолізований базальний шар. В інших місцях вакуолізовані клітини зливаються між собою у невеличкі порожнини, в яких закономірно спостерігають накопичення окремих сегментоядерних нейтрофільних лейкоцитів. Досить часто останні можна побачити і у вакуолізованій цитоплазмі окремих клітин (рис.8.5).

Не виключено, що частину вище описаних явищ вакуолізації епітелію можна розглядати як наслідок попадання нейтрофільних лейкоцитів або гідролітичних ферментів їх лізосом у цитоплазму дистрофічно змінених клітин циліндричного епітелію з розвитком балонної дистрофії або колікваційного некрозу.

Нейтрофільні лейкоцити у деяких місцях досить інтенсивно інфільтрують також слизовий вміст залоз (див.рис.8.4, 8.5).

Дистрофічні зміни, аналогічні описаним у циліндричного епітелію, вдається спостерігати і у клітинах лускатого епітелію в місцях інфільтрації його поодинокими нейтрофілами.

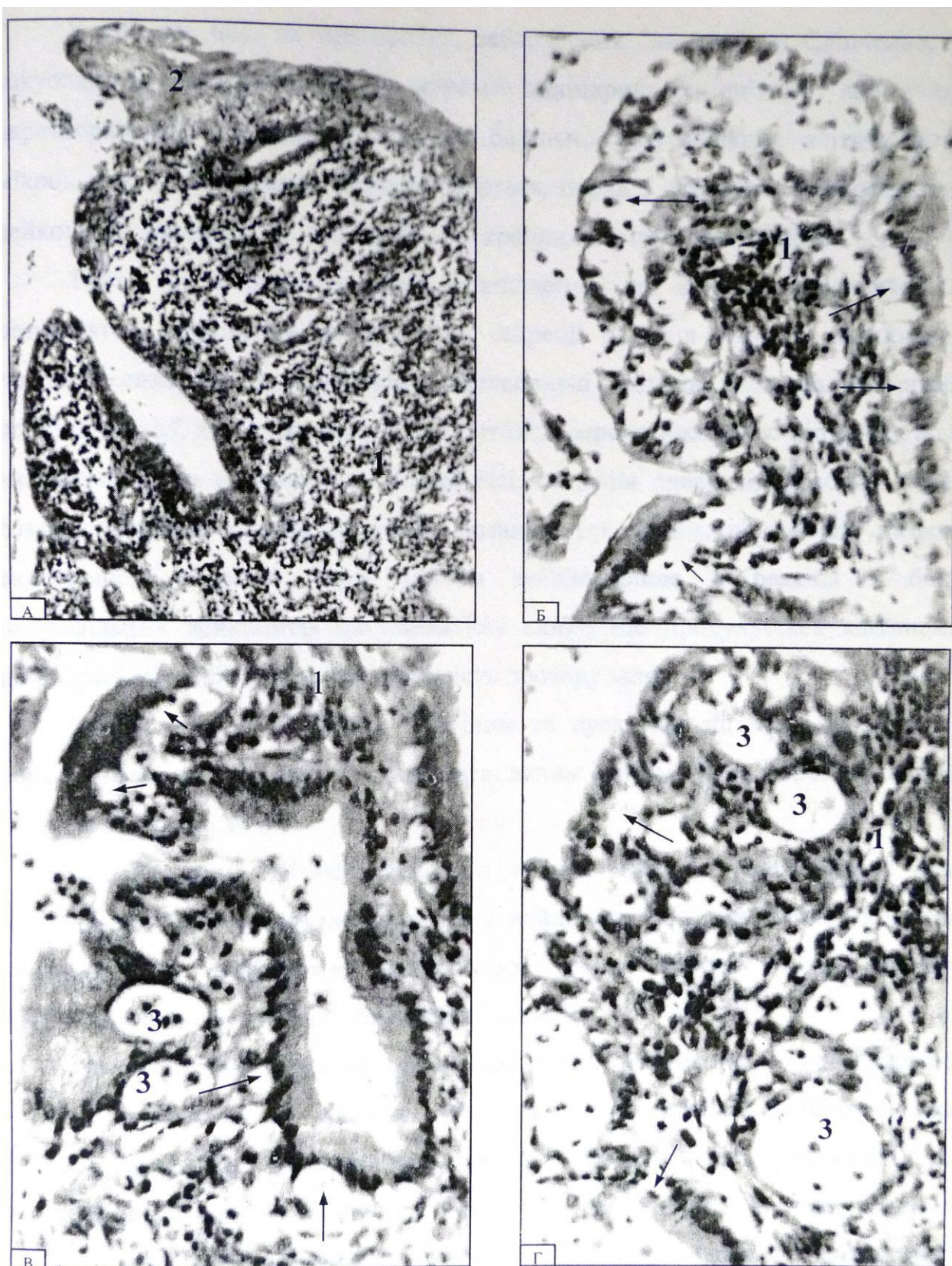


Рис. 8.5. Морфогенез "ерозії вагітних". Гормональне імунне запалення стромы порції (1) веде до злущування лускатого епітелію (2), реструктуризації стромы та проліферації циліндричного епітелію і утворення пипкових (Б) та залозистих (В) структур. Порушення стромально-паренхіматозних відносин супроводжується ендотропною секрецією слизу (↑) та побудовою кріброзних структур (3). Забарвлення гематоксилін-еозином. МБД-6: А - об. 9; Б,В,Г - об. 20; фотоок. 10.

У той же час, на препаратах, забарвлених "азаном" за Слінченко, у вакуолях, що утворюються під ядрами циліндричного епітелію або у які перетворюється цитоплазма окремих базально розташованих клітин, та у мікрокістах, у які останні часто зливаються, поряд з наявністю нейрофільних лейкоцитів, закономірно спостерігають краплини слизу (див.рис.8.5).

Тобто, не виключене також припущення, що вищеописані вакуолі є результатом порушення продукції та секреції слизу в умовах запального процесу: слиз або залишається у цитоплазмі клітини (слизова дистрофія подібна до тієї, яку спостерігають у клітинах перстнеподібного пістряка), або, внаслідок зміни напрямку клітинної вісі, секреція слизу відбувається через базальний відділ цитоліми. Тобто розвивається явище, відоме під назвою ендотропної секреції. Тому цілком закономірною є реакція з боку нейрофільних лейкоцитів на попадання слизу, що продукується клітинами циліндричного епітелію у строму замість прозору залоз.

Окремі залози викладені кубічним та лускатим епітелієм виглядають розширеними та виповнені густим стагнованим слизом, тобто перетворюються у типові Наботові яєчка.

Строма зони змінної будови в місцях пипкової проліферації стає надзвичайно багатою на ретикуліновий войлок та капіляри. Вона поступово переходить у побудовану аналогічним чином строму порції, вкриту багатошаровим лускатим епітелієм (див.рис.8.4).

По мірі трансформації грубоволокнистої колагенової підепітеліальної сполучної тканини на тканину, збагачену ретикуліновим войлоком, шар лускатого епітелію витончується, пипки базального шару зникають, що свідчить про пригнічення його фізіологічної регенерації. Останнє, з одного боку, та інтенсивне злуцування клітин з іншого, призводить до прогресивної атрофії лускатого епітелію та заміни його циліндричним - тобто відбувається утворення несправжньої фізіологічної ерозії вагітних з компонентом "хронічного ендочервіциту" (див.рис.8.4;8.5).

Таким чином, під час вагітності відбувається значна перебудова судин шийки. Виникає різка гіперплазія м'язового шару артерій. Субінтимально з'являються повздовжні жмутики гладком'язових волокон, які валикоподібно випинають інтиму, що забезпечує повне перекриття судинного прозору при спазмі артерій. Відбувається також розпушування адвентиції артерій, яке сприяє вільному переміщенню останніх. Капіляри ендocerвіксу перетворюються на гладком'язові артеріоли.

Вагітність супроводжується розширенням зони пухкої ретикулінової субепітеліальної строми, значною проліферацією і розгалуженням ендocerвікальних залоз ("спонгіоз" ендocerвіксу) та зникненням листкоподібних складок. Заміна колагенової строми порції пухким ретикуліновим войлоком викликає метаплазію лускатого епітелію на циліндричний з утворенням пипкових, залозистих, пипково-залозистих і "фолікулярних" псевдоерозій.

РОЗДІЛ 9

ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

9.1. Функціональна морфологія уразової шийки

В уразовій шийці на макро-мікроскопічному та гістотопографічному рівні її організації слід розрізняти чотири різні за будовою функціональні частини:

1. слизову оболонку - ендocerвікс,
2. сполучнотканинну частину стінки уразової шийки,
3. піхвову порцію із зоною змінної будови,
4. перешийок (істмус).

Вказане співпадає з результатами відомих досліджень [99,155,170,186].

В той же час, усі перераховані утворення, як вперше показано нами, є гормональнозалежними: тобто вони відрізняються надзвичайно широким діапазоном своєї функціональної морфології. Остання змінюється як у вікові та місячні циклічні періоди, так і у зв'язку з притаманною цьому органу особливою функцією - вагітністю [89,117,192,195].

Результати проведених нами досліджень дозволяють стверджувати про неможливість висловлення щодо узагальненої або середньої "нормальної" будови та функції уразової шийки, так само, як це має місце, як відомо, в усіх органах статеві сфери жінки, включаючи молочні залози.

9.1.1. Функціональна морфологія ендocerвіксу

На відміну від ендометрію, змінність функціональної морфології якого робить його класичним прикладом гормональнозалежного органу, що надзвичайно добре вивчено, ендocerвікс у доступній нам літературі завжди

описували як відносно стабільну і у структурному і у функціональному аспекті частину уразу [99,107,108,129,160].

Відхилення у будові ендocerвіксу більшість авторів завжди розцінювали лише як прояв патології [61,64,170].

Звертає на себе увагу методологічна недосконалість проведених досліджень - вони виконані на маленьких шматочках тканини, що були взяті під час біопсії [61,64]. Повністю відсутні дані про тонку будову стромального компоненту ендocerвіксу, його гістотопографію та функціональну морфологію [61,72,99,126,132].

Вже у дівчаток перших місяців життя ендocerвікс, на відміну від ендометрію, надзвичайно товстий і утворює внутрішню частину масивного трубчастого органу, яким є у цьому віці уразова шийка. На останню приходить 2/3 маси уразу. За товщиною ендocerвікс перевищує сполучнотканинний шар шийки. Перехід у ендометрій досить чітко визначається у місці клиноподібного витончення строми, специфічної для ендocerвіксу.

Слизова шийки у дівчаток утворює чіткі косогоризонтальні складки, відомі під назвою листкоподібних [99,107,108], які у комплексі макроскопічно формують малюнок ялинкового типу. Складки у дівчаток раннього віку розділені широкими та глибокими боріздками, що сягають у ендocerвікс більше ніж на половину його товщини. На поперечному зрізі у гістологічних препаратах їх можна описувати як трубчасті залози, хоча насправді стереоскопічно вони є боріздками.

По мірі росту дитини епітелій, як на поверхні, так і у глибині складок утворює численні істинні трубчасті розгалужені залози, які на вертикальних зрізах слизової надають боріздкам вигляду зубчастих або пилкоподібних утворень.

Виходячи з оцінки топографії інтенсивності мітотичного поділу клітин циліндричного епітелію та гістохімічної оцінки ступеня їх диференціровки та

функціональної активності, нами виказана думка, що стовбурові клітини епітелію ендocerвіксу знаходяться переважно на верхвіках складок. Це підтверджується також топографією незалежних вогнищ лускатоклітинної метаплазії у жінок похилого віку [61,64,92,170, 180].

Таким чином, ендocerвікс за топографією стовбурових клітин принципово відрізняється від ендометрію [61,126,180], кишківника [55] тощо. Очевидно описане розташування стовбурових клітин в найбільшій мірі відповідає фізіології ендocerвіксу.

Вивчення строми ендocerвіксу за допомогою комплексу сучасних гістохімічних та поляризаційно-оптичних методів з використанням христелерівських зрізів шийки у жінок різного віку в різні гормональні фази та при вагітності дозволило нам вперше описати двокомпонентний склад строми ендocerвіксу, гормонально залежну перебудову цієї строми та провідну роль стромального компонента як у циклічних фізіологічних змінах ендocerвіксу, так і при дисгормональних та патологічних процесах [45].

Встановлено, що уже після народження у стромі ендocerвіксу чітко прослідковують два відмінних за будовою відділи: глибинний, щільний колагеновий прошарок, та поверхневий, субепітеліальний пухкий ретикуліновий.

Під впливом прогестерону, особливо при вагітності, відбувається розширення пухкого сполучнотканинного шару, збільшення його клітинності та васкуляризації, що забезпечує значне розростання та розгалуження ендометріальних залоз. Одночасно щільний колагеновий прошарок у цій ситуації значно потоншується та розпушується; його відростки у глибину ендocerвікальних складок підлягають атрофії.

В умовах естрогенемії та у жінок похилого віку спостерігають зворотний процес: значну гіперплазію щільного колагенового шару, який не тільки потовщується в основі ендocerвіксу, але і заміщує строму його складок.

Колагенові волокна при цьому зливаються у товсті жмутики, а фібробласти вогнищево трансформуються у гладком'язові клітини.

Пухкий ретикуліновий шар при цьому різко витончується у вузьку підепітеліальну смужку. Вказане супроводжується атрофією залозистих розгалужень, спрощенням будови залоз, розширенням їх вивідних протоків, а у крайніх випадках - значним кістоподібним перетворенням окремих кінцевих відділів залоз за рахунок ретракції навколишньої строми ("аденоматоїдна проліферація") та формуванням справжніх кіст типу Наботових яєчок [74,139]. На верхівках різко витончених та колагенізованих листкоподібних складок ендocerвіксу при цьому спостерігають лускатоклітинну метаплазію.

Таким чином, гістофізіологія ендocerвіксу та його функціональна морфологія надзвичайно близькі за змістом до тих, що відбуваються у молочній залозі.

9.1.2. Функціональна морфологія сполучнотканинної частини стінки уразової шийки

Будова та функціональна морфологія сполучнотканинної основи стінки уразової шийки, як не дивно, до теперішнього часу остаточно не з'ясована. Наприклад, ведуться дискусії на предмет того, є чи нема в уразовій шийці еластичні структури [157] та гладкі м'язи [100]. У залежності від вирішення цих питань, як відомо, знаходяться практичні проблеми стосовно методики ведення пологів [9,14].

До цих пір не знайшла свого вирішення і проблема механізму розкриття уразової шийки [70,71] та зупинки кровотечі [45] при розривах тканини шийки, які зустрічають відносно часто.

Згідно до результатів нашого дослідження, сполучнотканинна частина стінки уразової шийки, у свою чергу, має два різні за будовою відділи: зовнішній, що займає 10-20% її товщини, та внутрішній - який складає основну масу.

Зовнішня частина побудована із колагенових волокон та їх жмутиків, що мають капітально-каудальний напрямок, пухку текстуру і не формують ніяких особливих тканинних утворень. З латерального боку вказана зовнішня частина сполучнотканинного шару без чіткої межі переходить у параметрій. На цьому переході розташовується надзвичайно багато артерій та вен різного калібру, що мають різноманітний напрямок.

З боку піхви та уразового тіла, на межі з параметрієм, в уразову шийку вплітається невелика кількість пучків гладких м'язових волокон.

Основна маса уразової шийки подана особливим чином побудованим сполучнотканинним шаром, який раніше описували лише як безладне переплетіння колагенових волокон [89,100,104,185].

На підставі детального вивчення гістотопографії волокнистих структур за допомогою комплексу сучасних гістохімічних та поляризаційно-оптичних методів ми дійшли висновку про досить цікаво впорядковану будову сполучної тканини шийки та її функціональні властивості.

Вперше встановлено, що шийкова стінка побудована із спеціальних часток, які слід розцінювати як окремі сполучнотканинні структурно-функціональні одиниці, що можливо походять із окремих стовбурових клітин - фібробластів.

Кожна частка має витягнуту веретеноподібну форму і складається із центральної частини, насиченої фібробластами, розташованими у вічках ніжної колагенової сіточки та периферійної - коркової, яка представлена переважно товстими прямими жмутиками колагенових волокон, що зливаються між собою. Аналогічну будову мають і "хвостики" веретеноподібної частки.

Сполучнотканинні частки переплітаються між собою по типу пучків волосся у товстій заплетеній косі, переважно у циркулярному напрямку. Між частками розташовані широкі тонкостінні вени, побудовані практично з одного ендотелію, що часто анастомозують між собою, утворюючи великовічкувату

тримірну сітку, у якій розміщені сполучнотканинні частки. Тонкі венозні стінки щільно прикріплюються до поверхні часток.

Вказана будова сполучнотканинного шару надає шийці значної механічної пружності, а з іншого боку, при певному напрямку силових ліній (центрифугально), вона може успішно розтягуватися завдяки легкому переміщенню часток одна відносно іншої по своєрідних венозних прокладках та повздовжньому витягуванню веретеноподібних сполучнотканинних структурно-функціональних одиниць.

Вказане забезпечує розкриття шийки у пологах, разом з тим не дозволяє шийці витягуватися, створюючи жорстке кільце змінного діаметру, до якого прикладаються зусилля уразового м'язу при вигнанні плоду [14,70,71,99,126].

Переміщення часток супроводжується розтягуванням стінок вен, перекриттям їх прозору, що не тільки є важливим у гемостазі, але і блокує шляхи повітряної емболії.

Гладком'язова трансформація міофібробластів у центральних частинах часток, що особливо посилюється наприкінці вагітності, сприяє скороченню часток після вигнання плоду, їх взаємному пересуванню та закриттю уразової шийки.

9.1.3. Функціональна морфологія судин уразової шийки

Будова судинної системи шийки надзвичайно тонко пристосована до функціональних потреб останньої і здатна до значної перебудови [150].

Нами вперше описано особливе топографічне взаємовідношення між артеріями, що пронизують сполучнотканинний шар стінки шийки, та венами. Останні буквально прилягають та спіралью закручуються навколо супроводжуваних ними артерій. Вказане дозволяє артеріям вільно скорочуватися та перекривати свій прозір.

На межі із слизовою кінцеві відділи артерій формують спіралеподібні (рацемозні) структури, які, на нашу думку, при розкритті шийки випрямляються та видовжуються, що запобігає їх розриву у пологах [45].

Накінець слід відмітити особливу будову адвентиції артеріальних судин: по товщині вона дорівнює м'язовому шару і складається із надзвичайно ніжного пухкого колагенового войлока.

У кінцевих термінах вагітності судинна система шийки набуває особливої будови, яка є основою функціонування у цей період досить досконалого судинного гемостатичного механізму.

Вказана перебудова полягає у вираженій метаплазії міофібробластів середнього шару артерій у гладком'язові волокна з наступною їх гіперплазією та гіпертрофією. Внаслідок цього шийкові артеріальні судини усіх калібрів набувають унікального вигляду - вони мають надзвичайно розвинений циркулярний м'язовий шар.

Окрім того, в субендотеліальному проміжку цих артерій, також вогнищево, проліферують гладком'язові клітини, утворюючи валикоподібні структури, що розташовуються по довжині судин і випинають у їх прозір. У кожній артерії на поперечному зрізі завжди вдається нарахувати по декілька таких "подушечок". Їх функція очевидна і однозначна - вони дозволяють повністю перекрити прозір артерії при її спазмі.

Доказом сказаному може служити наше спостереження уразової шийки після пологів шляхом кесарського розтину: шийкові вени були при цьому виповнені тільки плазмою крові без жодного еритроциту.

Крім того, у кінці вагітності спостерігали значну гіпертрофію гладком'язових сфінктерів артеріол слизової.

У міжвагітному та клімактеричному періодах судини уразової шийки, особливо артерії, підлягають надзвичайно демонстративному процесу перекалібрування. Їх прозір звужується, запустіває, а деколи повністю зникає.

Сказане відбувається, головним чином, за рахунок проліферації субінтимальних фібробластів, що продукують багато колагену з незакінченою надмолекулярною структуризацією, про що свідчить відсутність чіткої фібрилярності, зниження фуксинофілії та здатності до імпрегнації солями срібла. Цікаво, що новоутворені субінтимальні поля склерозу дуже багаті гепарином. Останнє попереджає тромбоз та дозволяє здійснюватись циркуляції крові навіть по судинах, прозір яких зменшується у десятки разів. Можливо також, що така незакінчена інволюція судинного русла дозволить останньому легко відновлюватися при наступній вагітності.

Отримані нами дані про існування досконалого гемостатичного механізму, який спрацьовує при пологах, слід враховувати при виборі медикаментозного забезпечення пологів - бо ліки, що розслаблюють гладкі м'язи та розширюють судини, можуть посилювати кровотечу [99,126].

9.1.4. Гладком'язовий компонент уразової шийки

Якщо точка зору про наявність еластичних волокон у складі уразової шийки не здобула у наших дослідженнях жодного підтвердження, то, що стосується гладком'язових структур шийки, встановлено наступне.

Крім окремих жмутиків м'язових волокон, що переходять із уразового тіла та стінки піхви у зовнішній сполучнотканинний шар, як було відмічено вище, та частково у порцію, огинаючи склепіння, у складі шийки вперше вдалося описати два окремих циркулярних гладком'язових сфінктери.

Перший знаходиться над склепінням, прилягає до сполучної тканини порції, має трикутну форму і є надзвичайно ніжним: його поперечний зріз цілком вміщується у поле зору малого збільшення мікроскопу.

Другий, перешийковий, або істмічний циркулярний м'язовий сфінктер, знаходиться на межі з уразовим тілом. Цей сфінктер у кінці вагітності набуває

вигляду досить масивного утворення за рахунок гіперплазії та гіпертрофії гладком'язових волокон.

9.1.5. Піхвова порція

Порція не є простим продовженням сполучнотканинної основи уразової шийки. Вона має особливу будову, що забезпечує її специфічну функцію.

У порції жінок дітородного періоду слід розрізняти стабільну частину та зону трансформації або змінної будови [41,42,145].

Стабільна частина порції, згідно до наших даних, простягається від склепіння до точки, що розташована найбільш каудально, тобто найнижче опущена у піхву.

Вона викладена багат шаровим лускатим епітелієм з відносно рівною межою зі сполучною тканиною. У базальну мембрану постійної частини порції включені ніжні еластичні волокна, лускатий епітелій чітко стратифікований, а його клітини у поверхневих шарах переповнені ШІК-позитивним глікогеном.

Сполучнотканинна основа, що розташована під базальною мембраною є досить товстим прошарком чітко структурованих рівних колагенових волокон, що формують паралельні жмутики та стрічки, до складу яких входить незначна кількість фібробластів. Сполучнотканинна основа порції різко контрастує за будовою з основною частиною стінки піхви, що має часткову будову.

Латеральна межа сполучної тканини порції проходить над склепінням де починається циркулярний м'язовий сфінктер, а медіальна межа сполучнотканинної основи порції на рівні зовнішнього вічка цервікального каналу переходить у строму ендцервіксу і відповідає рівню міжепітеліального переходу.

Сполучна тканина порції має особливу ангіоархітектоніку: вона пронизана величезною кількістю судин артеріолярного типу та венул, що розташовуються дуже регулярно, майже у шаховому порядку, перпендикулярно до поверхні, покритої епітелієм. Під базальною мембраною

епітелію формується надзвичайно густа сітка широких капілярів. Вірогідно вона забезпечує секреторну функцію епітелію та його досконалу регенерацію.

Таким чином, порція, з одного боку, за будовою та механічним властивостям подібна до піхви [8] (стабільна її частина) з її специфічними функціями, а з іншого - завдяки наявності гормональнозалежної зони змінної будови (див. нижче), порція забезпечує специфічні функції уразу - запліднення та пологи [14,70,71].

9.2. Гістофізіологічне підґрунтя патоморфозу “ерозії” уразової шийки

Термін "гінекологічна ерозія", незважаючи на його широке використання, не є раціональним, а склався історично, виходячи з даних макроскопічного клінічного опису цієї "патології" [41,61,64,170,180].

Недивлячись на широке використання кольпоскопії [2,27] та біопсійного дослідження, і в наш час продовжуються термінологічні дискусії методологічною основою яких, з нашої точки зору, є змішування понять, що існують на різних рівнях структурної організації уразової шийки. З іншого боку це є наслідком догматичного підходу до співвідношення між нормою та патологією - проведення різкої межі та протиставлення вказаних сфер життєдіяльності,- чого не існує об'єктивно [55].

Що стосується терміну "ендоцервікоз", який був введений у широкий вжиток гістопатологів колишнього Союзу з легкої руки професора Кишинівського НДІ І.А.Яковлевої [64] у 1979 році замість терміну "ерозія", то це є наслідком невдалого перекладу та розуміння змісту поняття "ендоцервікоз", який насправді, як і "ендосальпінгоз", є гістологічним різновидом "ендометріозу" очеревини [5,21,41,145].

Термін "ектропіон", яким понад 30 років тому закордонні гістопатологи замінили поняття "ерозія" і продовжують широко використовувати у наш час, є виправданим тільки з точки зору мікроскопічного рівня дослідження через те,

що у маленькому шматочку уразової шийки гістологічно відрізнити тканину при ерозії, еверсії та справжньому ектропіоні як післяпологовому ускладненні, неможливо.

Вказане може бути також в якійсь мірі оправданим і з точки зору прийнятої на Заході теорії патогенезу "гінекологічної ерозії", яку розглядають як результат випадіння або ж переміщення ендцервіксу на порцію [139,183,206] що, власне, теж можна розцінювати як варіант еверсії або ж своєрідного ектропіону.

Однаке така установка призводить до втрати межі між добре відомими у гінекології нозологічними формами з чим погодитися не доцільно.

Тобто поняття "ектропіон" слід вживати тільки для визначення певних, добре відомих макроскопічних змін і не потрібно плутати з вищевказаними суміжними процесами.

Накінець, майже усі автори розцінюють "ерозію" як безсумнівно патологічний процес, постачаючи останній такими епітетами, як "гінекологічна", "несправжня", "псевдоерозія", "ерозія, що загоюється", "ерозія, що загоїлася" тощо [15,22,29,61,170,180].

Мало хто з клініцистів та патологів приймає до уваги відомі факти про існування так званої "зони змінної будови уразової шийки" [36,41,42] та періодичні вікові (у певному відсотку новонароджених слизова ендцервікального типу вистилає всю порцію, склепіння і навіть верхню частину піхви [145], а у жінок похилого віку лускатоклітинна метаплазія інколи охоплює весь ендцервікс [92,139]) та циклічні гормональні (ендцервікальна метаплазія порції у вагітних [15] тощо) переміщення міжепітеліальної межі у зоні змінної будови або трансформації, тим більше розцінює їх як фізіологічні. Тим не менше, термін "фізіологічна ерозія" останнім часом набув значного поширення.

Враховуючи вказане, навіть такі поняття, як "ерозія, що загоюється" та "ерозія, що загоїлася" втрачають свій початковий "патологічний" зміст і їх слід

використовувати лише для опису того чи іншого стану зони змінної будови уразової шийки [42].

Таким чином, можна дійти висновку, що так звана "гінекологічна ерозія" у більшості випадків не є патологічним процесом, а повинна розцінюватися як той чи інший гормональнозалежний стан зони змінної будови уразової шийки.

Лікування такого стану, особливо чисто локальними методами, очевидно, слід вважати недостатнім.

Зазначене впливає з нижчеприведених результатів вивчення гістофізіології зони змінної будови уразової шийки.

Дослідивши патоморфоз "гінекологічної ерозії" за повоєнне півстоліття слід відзначити неухильне, і в той же час незначне, зростання частки пацієнток з ерозіями, починаючи з 1960 року (див.рис.3.1;3.3;3.4). Вказане відбувалося переважно за рахунок жінок у віці 21-35 років, що вказує на чітку залежність так званого ерозивного стану від гормональних коливань в організмі пацієнток (див.рис.3.1;3.4).

Цікавим є також переміщення вікового піку ерозивного стану з плином часу (див.рис.3.4), що вказує, на спадкову схильність до глибокої періодичної перебудови тканин шийки у зоні трансформації у певної групи жінок. З іншого боку, слід відмітити, що піки ерозивного стану співпадали з загостренням запальних процесів (рис.9.1).

Виходячи з отриманих даних з гістофізіології уразової шийки, нам вдалося обґрунтувати нове уявлення щодо патогенезу ерозивного стану, чітко визначити межі зони змінної будови та дослідити морфогенез процесів, що в ній відбуваються.

Межі зони змінної будови у жінок дітородного періоду при відсутності клінічної кольпоскопічної картини "гінекологічної ерозії", тобто "в нормі", можна встановити тільки мікроскопічно у біопсійному матеріалі.

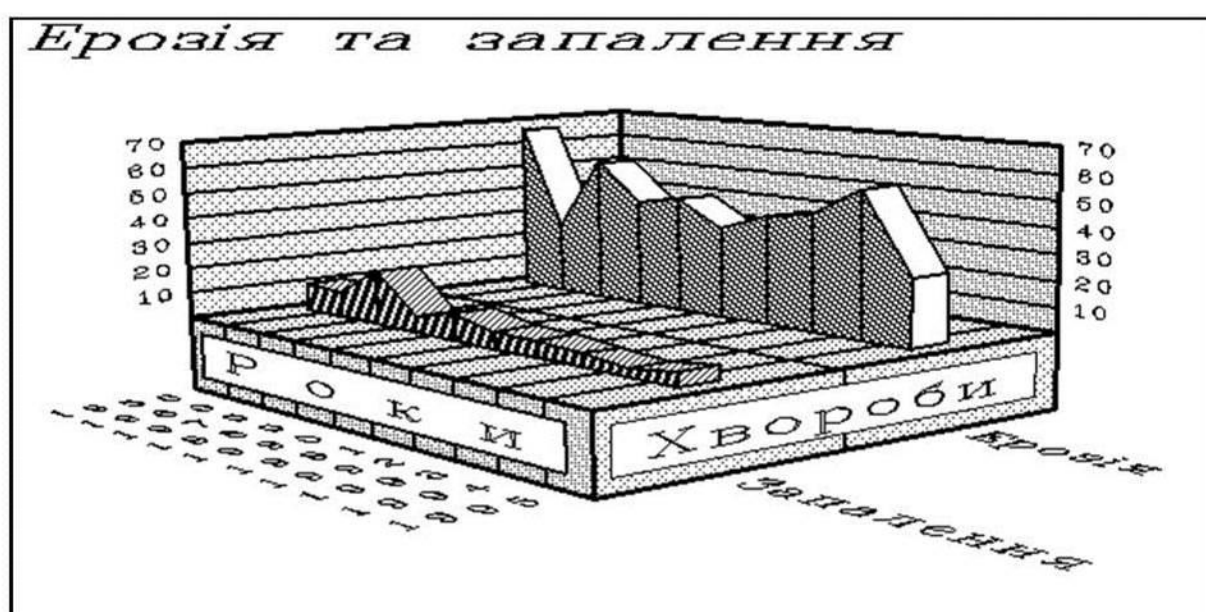


Рис. 9.1. Співпадіння у часі пікових загострень запальних процесів та наростання частоти ерозій.

Внутрішньою межею зони, яка знаходиться вище зовнішнього вічка цервікального каналу є край першої боріздки перед останньою каудальною листкоподібною складкою слизової.

Зовнішня (латеральна) межа зони змінної будови знаходиться на піхвовій порції шийки на відстані декількох міліметрів або сантиметрів від зовнішнього вічка каналу (у найнижчій точці порції) і має вигляд кола.

Макроскопічно у зоні змінної будови можна бачити лише Наботові яєчка та нерівномірність забарвлення (білі плями) у зв'язку з різною товщиною лускатого епітелію.

Мікроскопічно межа між зонами стабільної та змінної будови порції є досить різкою та добре помітною. При переході у зону трансформації порушується регулярність будови лускатого епітелію. Епітеліальний шар значно потовщується, мітотична активність у ньому зростає, утворюються глибокі акантотичні паростки. З базальної мембрани зникають еластичні волокна. Під лускатым епітелієм часто-густо можна бачити залишки залоз та кістозних утворень (Наботові яєчка). Субепітеліальна строма місцями розпушена, в ній зустрічають вогнищеві скупчення лімфоїдних клітин та проліферацію капілярів.

Межа між циліндричним та лускатым епітелієм знаходиться у цьому випадку, як правило, на рівні зовнішнього вічка цервікального каналу.

Таким чином, у зоні змінної будови у жінок дітородного віку практично завжди при дослідженні біопсійного матеріалу, вдається бачити картину, що вкладається у поняття "ерозія, що загоїлася" або "ерозія, що загоюється".

Стосовно пато- та морфогенезу "гінекологічної ерозії" існуючий погляд на процес як на механічне опускання слизової каналу [139,183,206], або як на результат загоєння справжньої ерозії [64,98,170,200], не відповідає дійсності.

Поскілки строма, що підстиляє лускатый епітелій порції є щільною та грубоволокнистою, а сполучна тканина ендцервіксу, яка викладена

циліндричним епітелієм є пухкою та ніжноретикулярною, то, виходячи тільки з механічних властивостей вказаних тканин не можливо уявити собі заміщення тканин порції ендцервіксом за рахунок його ковзання по щільній підлеглій сполучній тканині порції. Якщо ж навіть і утворюється надлишок ендцервксу на рівні зовнішнього вічка каналу, то це буде призводити лише до формування поліпу [30] і не більше того.

Що стосується справжніх ерозій порції [10,54,72], то вони, як відомо, загоюються шляхом так званого вторинного натягу, тобто через утворення на їх дні грануляційної тканини, яка згодом стає грубоволокнистою і, згідно до встановленої нами оцінки стромально-паренхіматозних взаємовідношень, завжди буде покриватися тільки лускатим епітелієм.

Вказане підтверджується мільйонами випадків лускатоклітинної епітелізації справжніх виразок, які утворюються внаслідок конічної ексцизії порції [16,54,68,79,86] - відомого методу лікування, у тому числі і гінекологічних ерозій.

Нами встановлено, що пересування міжепітеліальної межі є не тільки гормонально залежним процесом, а і лежить в основі морфогенезу так званої гінекологічної ерозії.

Наприклад, у вагітних жінок, згідно до даних літератури та наших спостережень, вказана межа завжди знаходиться на певній відстані від зовнішнього вічка каналу, тобто утворюється фізіологічна для цих умов "ерозія" [15,80,84].

У клімактеричному періоді, навпаки, межа між епітеліями пересувається значно вище, інколи далеко за проксимальний кордон зони змінної будови.

Таким чином, згідно до наших спостережень, провідну роль у циклічному маятникоподібному переміщенні міжепітеліальної межі відіграють гормонально залежні зміни будови стромального компоненту слизової порції. Вони не тільки передують, але і зумовлюють характер епітеліальної вистелки.

Вказане дозволяє на гістологічних препаратах робити висновок про напрямок переміщення міжепітеліальної межі - тобто визначати: "прогресує" чи "загоюється" ерозія.

Отримані дані про морфогенез гінекологічної ерозії, тобто процес заміщення тканини порції ендocerвіксом, дозволяють викласти його як наступний ланцюг подій.

Під впливом гормонів (прогестерону) щільна сполучна тканина порції, починаючи від міжепітеліальної межі, у зоні змінної будови розпушується, набрякає, насичується глікозаміногліканами, інфільтрується макрофагами та лімфоїдними клітинами. Колагенові волокна у ній дезінтегрують, втрачають фуксинофілію та заміщуються сіткою пухкої ретикулінової стромы. Паралельно відбувається проліферація капілярів. Лускатий епітелій злушується і поступово заміщується циліндричним, який наповзає на змінену строму, формує залозисті відростки, а потім і розгалуження. Тобто відбувається заміщення тканини порції ендocerвіксом.

Ближче до міжепітеліальної межі циліндричний епітелій формує спочатку неглибокі криптоподібні прямі трубчасті залози. Така структура розцінюється гістопатологами у біопсійному матеріалі як "пипкова псевдоерозія". З часом, по мірі просування міжепітеліальної межі на порцію, ширина підстилаючої циліндричний епітелій пухкої ретикулінової стромы значно збільшується, що дозволяє кінцевим відділам залоз створювати багаточисленні розгалуження. Біопсію, забрану з таких місць, розцінюють як "залозисту ерозію", або "змішану пипково-залозисту".

Таким чином, процес утворення так званої "гінекологічної ерозії" закінчується не тільки пересуванням міжепітеліальної межі на ту чи іншу відстань від зовнішнього отвору цервікального каналу, але і побудовою на "ерозивній" поверхні порції тканини, дуже подібної до ендocerвіксу. Різниця між такою тканиною та ендocerвіксом (що може мати інколи важливе діагностичне значення), полягає у наступному: новоутворена слизова ніколи не

формує листкоподібних складок, в ній завжди відсутній характерний для ендocerвіксу грубоволокнистий компонент строми та спіральні артерії. Накінець, що важливо, новоутворена строма, переважно субепітеліально, пронизана тією чи іншою кількістю макрофагально-лімфоцитарних інфільтратів, що підкреслюють і інші автори [29].

Вище зазначене робить надзвичайно складною справою для гістопатолога і клініциста проблему диференціальної діагностики хронічного цервіциту та гінекологічної ерозії і служить підґрунтям для постулювання морфогенетичного зв'язку між ними [10,24,31,48].

Яскравим доказом сказаному може бути наявність майже постійних "стерильних" цервіцитів та ерозій у вагітних [15].

Складність проблеми підтверджує і наш матеріал, коли у руках одного гістопатолога у 1950 році ерозії складали $45,1 \pm 2,7\%$ від усієї патології уразової шийки, а у 1960 році, у руках уже іншого фахівця, вони склали лише $11,0 \pm 1,5\%$ (див.рис.3.1).

Якщо біологічний зміст утворення ерозій у невагітних залишається недостатньо зрозумілим, то однозначні дані літератури про майже 100% наявність "ерозій" наприкінці вагітності [15], та наші власні спостереження, дозволяють дійти висновку про важливе значення такої перебудови тканини порції (розпушування її) у розкритті уразової шийки при пологах, зокрема у попередженні її розривів.

Процес "загоєння" ерозії, тобто пересування міжепітеліальної межі з поверхні порції до зовнішнього вічка цервікального каналу і вище - що визначається як лускатоклітинна метаплазія ендocerвіксу, спостерігають у новонароджених, у клімактерії та на певному фоні гормональних зрухів у дітородному періоді. Складається враження, що такий процес залежить від впливу естрогенів. У зоні змінної будови у дітородному періоді таке пересування відбуваються багаторазово.

Процес "загоєння" ерозії, як і її утворення, розпочинається із стромальних змін.

Спочатку на рівні міжепітеліальної межі, а потім на певному протязі під циліндричним епітелієм спостерігають наступну перебудову: ретикулінові волокна грубшають, втрачають аргірофілію та зливаються у товсті стрічки та жмутики колагенових волокон, які, в свою чергу, формують широкі фуксинофільні поля. Вказане супроводжується редукцією капілярів, які залишаються лише під епітеліальною базальною мебраною, що значно потовщується.

Таким чином, строма під циліндричним епітелієм поступово стає подібною до строми стабільної частини порції. Цікаво, що циліндричний епітелій при вказаних змінах строми набуває властивостей, відмінних від звичайного циліндричного епітелію ендocerвіксу.

Як на поверхні, так і у глибині криптоподібних залоз відбуваються дещо незвичні процеси: з одного боку спостерігають інтенсивну проліферацію циліндричного епітелію з утворенням дуже високих витягнутих клітин з ядрами, що розташовуються на різній висоті (тобто епітелій стає багаторядним), з іншого боку різко посилюється продукція слизу з накопиченням у клітинах надядерних вакуолей та апікальних секреторних гранул. Накінець з третього боку порушується звичайна гістотопографія, міграція клітин та напрямок їх фізіологічної вісі.

Свідченням останнього є утворення переповнених муцином клітин овальної форми, що розташовуються між базальною мебраною та багаторядним епітеліальним пластом. Такі клітини виділяють секрет в строму (ендотропна секреція), або утворюють слизові вакуолі безпосередньо у епітеліальному пласті, формуючи так звані "кріброзні структури". Ектопічний слиз має сильні хемотаксичні властивості для нейтрофілів.

Багатошаровий лускатий епітелій наповзає на базальну мембрану та відшаровує від неї пласт циліндричного епітелію. Вказані зміни, відомі у

літературі під назвою "базальноклітинна, або резервно-клітинна гіперплазія" [139,170].

Останнім часом було встановлено існування колонкоподібних структурно-функціональних одиниць у лускатому епітелії шкіри, кожна з яких має свою власну стовбурову клітину. Подібне яскраво можна бачити і у порції вагітних жінок.

Що стосується циліндричного епітелію ендocerвіксу, то у нас склалося враження, що його стовбурові клітини, на відміну від ендометрію та кишківника, знаходяться не в глибині залоз, а здебільшого на верхівках складок.

Таким чином, можна тлумачити про два механізми лускатоклітинної метаплазії: по-перше, це пересування лускатого епітелію по новоутвореній стромі з витісненням циліндричних клітин, по-друге, - це пряма метаплазія циліндричного епітелію у лускатий. Доказом останнього можуть бути ізольовані островці лускатого епітелію на верхівках окремих листкоподібних складок або, інколи, у жінок похилого віку, на усьому протязі цервікального каналу [61,64,139,170].

Ущільнення стромі при "загоєнні" ерозії супроводжується, з одного боку, редукцією або повною атрофією залоз, що передує лускатоклітинній епітелізації, а з іншого боку, ретракція стромі при її колагенізації призводить до розширення окремих глибинних залозистих розгалужень з утворенням ізольованих кіст - Наботових яєчок.

Слід звернути увагу на те, що перебудова підепітеліальної сполучної тканини та особливо базальної мембрани порушує звичайні стромально-паренхіматозні відносини і створює сприятливі умови (тобто є фактором ризику) для виникнення пістряка. При цьому створюється ситуація, дещо подібна до атрофічного аутоімунного гастриту, коли руйнація базальної мембрани призводить до такого глибокого порушення стромально-паренхіматозних взаємовідносин, що нормальні стовбурові епітеліальні

клітини, занурюючись у строму, дають початок інфільтративному злоякісному росту [55].

Тому наявність у зоні трансформації лімфоїдно-макрофагальних інфільтратів та лейкоцитів, особливо у місцях ендотропної секреції слизу, слід розцінювати як прояв імунного запалення [36], тобто важливої локальної протипухлинної реакції [29,35,61]. Це значить, що і ерозія і запалення є сторонами однієї медалі - ось в чому полягає об'єктивна складність диференціальної діагностики цих процесів.

Вище вказане можна продемонструвати співвідношенням між ерозіями, запальними процесами та аденокарциномами (рис.9.2). Паралельне наростання числа ерозій та аденокарцином, що відбулося за повоєнний період, супроводжувалося майже симетричним антипаралельним зниженням проявів запальних процесів, переважна більшість яких, безумовно, була наслідком імунних реакцій. Цікаво, що відмічена тенденція не стосується тільки жінок старшої вікової групи (56-75 років), де частота запальних процесів різко зросла (див.рис.9.2).

Отримані дані свідчать про відому тенденцію до імуносупресії у популяції в цілому, що, як відомо, супроводжується підйомом онкологічної захворюваності, а при додатковій компрометації імунітету ще й віковим фактором - різким зростанням опортуністичної інфекції, яка викликає хронічний цервіцит. Тому цілком закономірно виглядають з такої точки зору також і антипаралельні тенденції між ерозією та лускатоклітинним пістряком (рис.9.3).

Піковий сплеск ендометріозу [43,46] за останні десятиліття вірогідно зумовлений широким застосуванням методу електроконізації [16,54,68,79,86] у лікуванні ерозій на фоні загальної імуносупресії [27,34,57,148] та може служити прикладом індукованого (терапевтичного) патоморфозу [53] (див. рис.3.14).

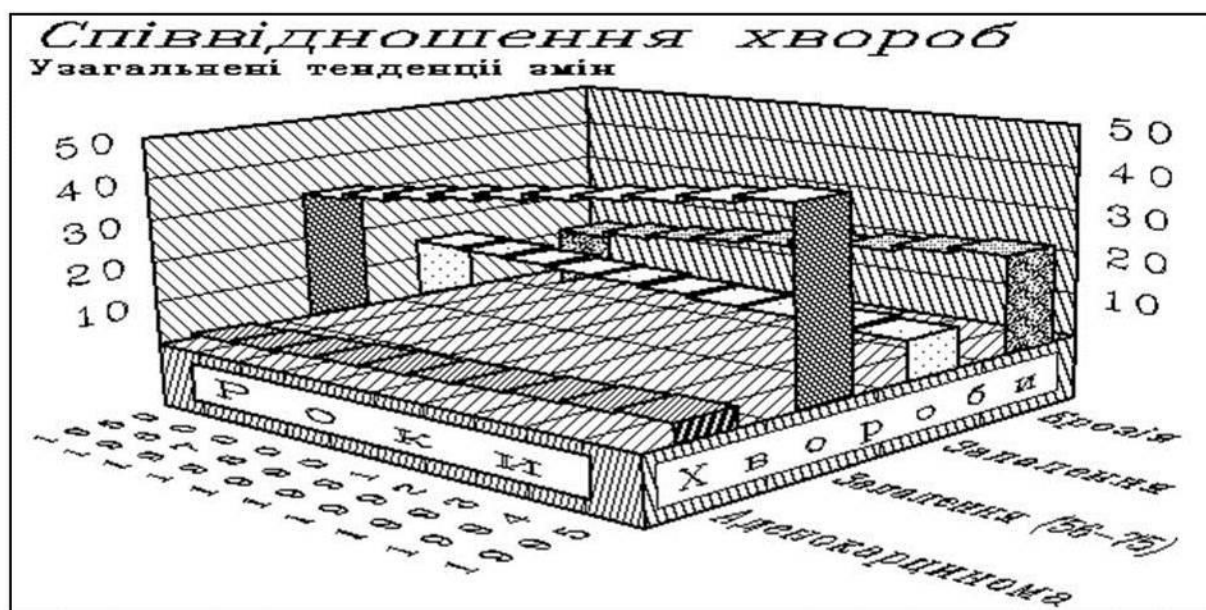


Рис. 9.2. Паралельне наростання частоти ерозій та аденокарцином супроводжувалося антипаралельним зниженням запальних процесів, за виключенням жінок похилого віку.

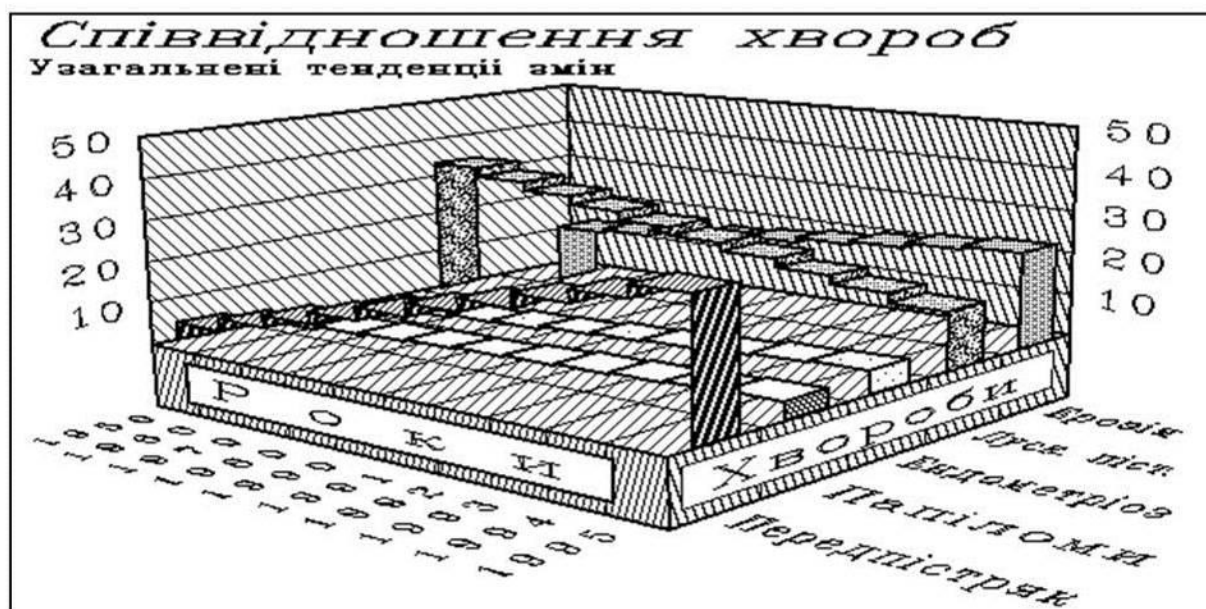


Рис.9.3. Співвідношення узагальнених тенденцій патоморфозу хвороб уразової шийки, пов'язаних між собою патогенетично, за повоєнний період (див. текст).

9.3. Гістофізіологічне підґрунтя патоморфозу поліпів

Вивчення епідеміології поліпів цервікального каналу вказує на зв'язок частоти цієї патології зі зміною персони гістопатолога та, відповідно, і його науково-практичних концепцій.

Справа у тому, що поліп, як відомо, є поняттям макроскопічним [61,64,72]. Його мікроскопічна будова може цілком співпадати з будовою слизової шийки у певних фазах гормонального циклу [30,65,126] і особливо при описаних нами дисгормональних станах. Тому заключення за мікроскопічним дослідженням "поліп", яке "видає" гістопатолог орієнтований тільки на власний метод, методологічно не є правомірним.

Проведене нами вивчення гістофізіології ендocerвіксу на гістотопографічних зрізах дозволило заповнити білу пляму, що існувала у цьому розділі патології та зрозуміти морфогенез поліпів, а значить і намітити шляхи для їх профілактики та консервативного лікування.

Поліпи ендocerвіксу, з нашої точки зору, слід розглядати як крайній прояв дисгормональних процесів, що виникають у ендocerвіксі з тих чи інших причин.

В основі залозистих поліпів лежить явище інтенсивної аденоматоїдної проліферації з утворенням розгалуженої системи залоз у пухкій ретикуліновій стромі ендocerвіксу переважно під впливом прогестерону [163].

Різка переміна гормонального фону (гіперестрогенемія [121]), викликаючи швидку заміну пухкої ретикулінової сітки щільним колагеновим войлоком [141], з певних причин може не супроводжуватися інволюцією glandулярного компоненту ендocerвіксу [108], і навпаки, у зв'язку з фібротизацією періglandулярної стромы, а інколи і гладком'язової метаплазією фібробластів, призводить до розширення вивідних протоків та кінцевих відділів залоз. Останні нерідко перетворюються у кісти типу Наботових яєчок.

Вищеописані зміни будови та функції ендocerвіксу [129], з нашої точки зору, майже ідентичні процесам, що відбуваються у молочній залозі при дисгормональних гіперплазіях, зокрема фіброзно-кістозній мастопатії [55].

Усі відомі форми поліпів [30,65], таким чином, починаючи від залозистого [61], залозисто-кістозного, "децидуального" [156], фібротизуючого та поліпу з поверхневою епідермізацією [170], є не чим іншим як патологічно гіперплазованими листкоподібними складками.

У основі такої патології безумовно лежить дисгормональний процес, а рушійним фактором морфогенезу є глибокі порушення стромально-паренхіматозних взаємовідносин у ендocerвіксі.

Що стосується поліпів з децидуально зміненою строною, які зустрічають у верхній частині каналу, то їх основою, з нашої точки зору, є гіперплазія гетеротопічного ендометрію, який часто зустрічають у ділянці перешийка.

9.4. Гістофізіологічне підґрунтя патоморфозу папілом

Щодо визначення такої нозологічної форми, як папіломатоз уразової шийки, то з цієї патології слід виключити поняття "папіломатозної проліферації" циліндричного епітелію [61], що є варіантом "гінекологічної ерозії" [72], а також "папіломоподібну проліферацію" лускатого епітелію порції у вагітних [93,131]. Остання є скоріше відображенням різкої активізації проліферативних процесів з боку окремих структурно-функціональних одиниць лускатого епітелію, під впливом факторів росту, пов'язаних скоріше з вагітністю, ніж з патологічним процесом.

Папіломатоз уразової шийки може служити найбільш яскравим прикладом патоморфозу, який відбувся серед хвороб уразової шийки за повоєнний період.

Якщо на початку цього періоду зустрічали лише поодинокі описи казуїстичних випадків папіломатозу [64], то за останні роки папіломатоз став

надзвичайно актуальною проблемою патології жіночих статевих органів в усіх країнах [41,115,122]. За допомогою сучасних методів дослідження біопсійного матеріалу вдалося встановити провідну роль у розвитку папіломатозу вірусів герпесу, що передаються статевим шляхом, особливо типів 6,11,16, 18 та 33 [3,4,11,54,62,91,97,103,119,137].

Згідно до наших спостережень, у Чернівецькій області спалах папіломатозу прийшовся на початок 90-х років [46]. При цьому відбувалися цікаві структурні зміни вікового контингенту пацієнток, що страждали на папіломатоз (різке "омоложення"). Останнє свідчить про скорочення інкубаційного періоду, а все разом - про значне зростання вірулентності інфекції.

Враховуючи провідну роль вірусів у розвитку пістряка уразової шийки, слід відмітити паралельність у наростанні папіломатозу та передпухлинних процесів за останні десятиліття (див.рис.3.20,9.3) і особливо після 1990 року.

Таким чином, підсумовуючи результати вивчення патоморфозу папіломатозу уразової шийки, слід прогнозувати різке збільшення частоти злоякісних пухлинних процесів статевих органів у жінок, починаючи з наступного тисячоліття.

9.5. Гістофізіологічне підґрунтя патоморфозу ендометріозу уразової шийки

Стосовно ендометріозу уразової шийки, потрібно звернути увагу на деякі методологічні особливості діагностики цього процесу. Одна справа, коли остання є клініко-анатомічною - тобто коли діагноз виставляють кольпоскопічно при наявності характерної клініки і підтверджують взятою біопсією [5], та зовсім інша - коли діагноз основують тільки мікроскопічно [21].

Вказане зауваження впливає з того, що, як показали наші дослідження, ендометрій нерідко покриває верхню частину ендоцервіксу у капітальній частині шийки на досить значній відстані. Через те, якщо біопсія, або частіше зіскряб, робиться навіть прицільно з шийкового каналу, то наявність ендометріальної тканини у оточенні тканини ендоцервіксу ще зовсім не свідчить про ендометріоз.

Тим не менше, згідно до нашого аналізу морфологічної діагностики ендометріозу, за повоєнний період відбувся суттєвий патоморфоз цієї нозології [46]. Він дещо подібний до закономірностей патоморфозу папіломатозу.

Як було зазначено, ендометріоз, як і папіломатоз та передпухлинні процеси почав зростати починаючи з 1990 року (див.рис.9.3), коли багатьма дослідниками, які працювали у Чернівецькому вогнищі радіонуклідного забруднення, відмічено суттєву імуносупресію у населення [26,27,34]. Отримані нами коливання захворюваності на ендометріоз корелюють зі змінами функціонального стану щитовидної залози у великої групи (2000 чоловік) мешканців Чернівецької області [34].

Відомо, що якраз щитовидна залоза є індикатором впливу радіонуклідів на людину. Тому спалах опортуністичної вірусної інфекції, піки захворювань на ендометріоз та передпухлинні процеси, що корелюють з патологією щитовидної залози, безумовно вказує на їх зв'язок з Чорнобильською полюцією [46].

9.6. Гістофізіологічне підґрунтя патоморфозу запальних процесів

На запалення уразової шийки, згідно до отриманих даних, приходилося від 10 до 20% патології. Якщо виключити з цієї групи поодинокі випадки справжніх ерозивних і виразкових процесів та незначний відсоток гострих цервіцитів, то основна маса запалення уразової шийки припадає на так звані хронічні цервіцити.

Останнє поняття у наш час набуло дещо іншого змісту, ніж це було 5-10 років тому.

Термін "хронічне запалення" несе подвійний зміст [55]. З одного боку він рефлектує хронологію (запалення продовжується більше 6-ти тижнів), а з іншого боку - це таке запалення, коли недостатні макрофагально-лейкоцитарні захисні реакції гострого періоду замінюються локальним імунним процесом, у якому провідну роль відіграють лімфоцити та плазматичні клітини.

Тобто синонімом хронічного запалення, який більш глибоко відбиває сутність процесу, є термін "імунне запалення".

Якщо при гострому запаленні і клініка, і морфологія, і високий відсоток позитивного бактеріологічного дослідження, особливо у комплексі, не допускають відхилень у трактовці поняття "гостре запалення", то ситуація при так званому хронічному запаленні не є однозначною [31,75,188,207].

Хронічне запалення, як відомо, може бути і результатом персистенції інфекційної засади, коли певні фактори вірулентності (внутрішньоклітинний мікробізм, незавершений фагоцитоз тощо) також потребують локальної мобілізації клітинних та гуморальних факторів імунітету [36,51,186].

Неабияку роль у хронізації запалення, викликаного мікроорганізмами, як показали наші дослідження, можуть відігравати особливості будови тканини ураженої шийки. Наприклад, утворення кріброзних структур, ендотропна секреція, кістоподібні розширення глибоких відділів залоз, аденоматоїдна проліферація та формування Наботових яєчок - безумовно є важливими факторами, що сприяють не тільки проникненню інфекції у товщу тканин, але і захищають її від дії імунних механізмів [36,51].

Крім того, вказане супроводжується стрімким падінням позитивних результатів бактеріологічного дослідження [31,75].

Викладене пояснює часту комбінацію гінекологічної ерозії та хронічного запалення. Наші дані не підтверджують широко розповсюдженої точки зору про те, що хронічне запалення є причиною гінекологічної ерозії

[10,41,54,61,64,170,180]. Скоріше навпаки - ерозія є сприятливим фоном для хронізації інфекційного процесу.

З іншого боку, рідкість позитивних результатів бактеріологічної діагностики при хронічних цервіцитах та майже постійна наявність ознак хронічного запалення у зоні трансформації, особливо у стромі міжепітеліальної межі - аж до формування у деяких випадках лімфоїдних фолікулів, свідчить про розвиток імунного запалення як антионкогенного механізму. Це ставить перед кожним гістопатологом досить складне завдання диференціальної діагностики між звичайною "гінекологічною ерозією" з притаманними їй ознаками імунного запалення та ерозією з нашаруванням хронічної інфекції.

Вийти з такого положення допомагає, перш за все, клініко-анатомічний підхід, пошуки мікроорганізмів, імуноморфологічні методи дослідження [35,36] та, безумовно, кваліфікація гістопатолога.

Таким чином, з метою з'ясування сутності та етіології запалення уразової шийки, слід застосовувати сучасні мікробіологічні та імуноморфологічні методи, а при його лікуванні - обов'язково враховувати гормональне дзеркало пацієнтки.

9.7. Гістофізіологічне підґрунтя патоморфозу передпухлинних станів та пухлин

Детальний аналіз патоморфозу передпухлинних процесів та пухлин викладено у розділі 3-му. Тим не менше, виходячи з вивчення гістофізіології та функціональної морфології уразової шийки, слід відмітити існуючі об'єктивні труднощі діагностики вказаних процесів, особливо передпухлинних станів (дисплазія, інтраепітеліальна неоплазія), карциноми in-situ та мікроінвазивних етапів розвитку пістряків. Це зумовлено відсутністю природньої межі між явищами репаративної регенерації, проліферації при запаленні і розмноженні клітин при дисгормональних процесах з одного боку, та справжнім пухлинним

ростом - з іншого [55]. І в тих, і в інших випадках в основі процесів лежить поділ клітин.

Тому діагностика передпухлинних процесів та початкових стадій розвитку пухлин, яка основана лише виключно на цитологічному або навіть на біопсійному дослідженні, у багатьох випадках може бути хибною.

Яскравим прикладом сказаному служать наші спостереження за морфологічними змінами зони трансформації у вагітних [42,93] (див. розділ 8), коли насичення організму різноманітними факторами росту та гормональна стимуляція поділу клітин призводять до різкої активації проліферативних процесів з боку структурно-функціональних одиниць лускатого епітелію та стовбурових циліндричних клітин.

Вказане супроводжується збільшенням кількості мітозів, у тому числі і патологічних, явищами поліплоїдії [140,153], утворенням акантотичних паростків, лускатоклітинною метаплазією у глибині залоз, порушенням стратифікації та функціональної диференціації клітин і навіть такими очевидно "патологічними" порушеннями морфогенезу, як утворення кріброзних структур, явища ендотропної секреції слизу тощо.

Спостереження вказаних процесів у цитологічних мазках або маленьких шматочках біопсійного матеріалу без врахування клініки, результатів кольпоскопії, фази гормонального циклу, функціонального стану та рівня гормонів у крові, можуть служити джерелом досадливих похибок у діагностиці [123].

Що стосується гістофізіологічного підґрунтя пато- та морфогенезу пухлиноутворення, то слід звернути особливу увагу дослідників на важливу, якщо не провідну роль у цьому процесі порушень стромально-паренхіматозних взаємовідношень у зоні змінної будови при фазових коливаннях її структури [42].

Постійна перебудова базальної мембрани, переміщення стовбурових клітин, зміна оточуючого їх середовища, міжклітинних та епітеліально-

стромальних взаємовідношень уже в нормі супроводжується суттєвим порушенням морфогенезу (кріброзні структури, зміна клітинної вісі - ендотропна секреція слизу, базально-клітинна гіперплазія, порушення диференціювання та стратифікації епітеліїв), що власне і є основою злоякісного переродження.

Тільки захисна реакція імунного нагляду (імунне запалення), що завжди присутнє у зоні трансформації [36], зупиняє онкогенний процес. Свідченням сказаному є той факт, що злоякісні пухлини, особливо пістряки, переважно уражають жінок похилого віку (56-75 років), коли, як відомо, настає вікова "фізіологічна" імуносупресія.

ВИСНОВКИ

1. За повоєнний період відбувся суттєвий природний та індукований патоморфоз хвороб уразової шийки: зросла частота "ерозій", папіломатозу, ендометріозу, передпухлинних процесів, карцином in-situ та аденокарцином; зменшилась кількість поліпів, запальних процесів та лускатоклітинних пістряків.

2. Чорнобильські події не вплинули на загальний профіль та нозоморфоз хвороб уразової шийки. Останні змінювалися головним чином під впливом санітарно-протиепідемічних і організаційно-профілактичних заходів, соціально-економічних факторів та втілення нових науково-методологічних концепцій.

3. В уразовій шийці на макро-мікроскопічному (гістотопографічному) рівні організації слід розрізняти чотири різні за будовою функціональні частини: слизову оболонку; сполучнотканинну стінку, що за товщиною дорівнює ендocerвіксу; піхвову порцію із зоною змінної будови, та перешийок, де ендocerвікс різко витончується і переходить у ендометрій, а сполучнотканинний шар замінюється на циркулярний перешийковий м'язовий жом.

4. Структура та функція ендocerвіксу є гормональнозалежними і визначаються станом стромально-паренхіматозних відносин. Гормональний вплив здійснюється першочергово через перебудову строми ендocerвіксу.

5. Строма власне ендocerвіксу є двокомпонентною. Внутрішня підепітеліальна її частина подана ніжною дрібновічкуватою ретикуліновою багатоклітинною аргірофільною тканиною. Вона формує також базальні мембрани епітелію та широких синусоїдальних капілярів.

Глибинна частина строми ендocerвіксу побудована густим колагеновим войлоком, що має рівну та різку межу із зовнішнім сполучно-тканинним шаром

і формує високі паростки у пухку ретикулярну строму листкоподібних складок.

6. У клімактеричному періоді та в умовах естрогенемії строма ендометрію стає однокомпонентною за рахунок заміщення ретикулярної стромы перигландулярного каркасу грубоволокнистим колагеновим войлоком з частковою гладком'язовою метаплазією фібробластів. Це супроводжується спрощенням будови ендометріальних залоз, розширенням їх вивідних протоків, кістоутворенням у альвеолярних відділах та лускатоклітинною метаплазією на верхівках листкоподібних складок.

7. Прогестеронемія, у тому числі у вагітних, навпаки призводить до розширення зони пухкої аргірофільної перигландулярної ретикулярної стромы ендометрію, що супроводжується інтенсивною проліферацією кінцевих розгалужень залоз ("спонгіоз слизової") та збільшенням секреції муцину.

8. Межа ендометрію та ендометрію у жінок дітородного віку не є різкою. Ендометрій на досить значному протязі може покривати ендометрію. Вказане є однією з причин як ектопічної імплантації заплідненого яйця, так і хибної діагностики ендометріозу шийки.

9. Значні та довготривалі відхилення гормонального балансу призводять до утворення у ендометрії залозистих, фібротизуючих та епідермізуючих поліпів, а у верхній частині каналу - поліпів з децидуальною перебудовою стромы. Враховуючи неможливість встановити чітку межу між дисгормональними морфо-функціональними відхиленнями ендометрію та його патологією, термін "поліп ендометрію" слід вживати тільки як поняття макроскопічне.

10. В основі залозисто-кістозної (аденоматозної) гіперплазії ендометрію з утворенням Наботових яєчок, лежить ретракція навколозалозистої сполучної тканини внаслідок її колагенізації, склерозу та гладком'язової метаплазії міофібробластів.

11. У зоні змінної будови порції, починаючи від народження, відбуваються постійні гормональнозалежні періодичні маятникоподібні трансформації. Напрямок останніх визначає стан стромального компоненту слизової, який змінюється під впливом гормонів першочергово.

Естрогенемія викликає колагенізацію пухкого перигландулярного ретикулінового войлока, що супроводжується лускатоклітинною метаплазією та переміщенням міжепітеліальної межі у глибину цервікального каналу.

Прогестеронемія, особливо у вагітних, навпаки викликає заміну щільної колагенової строми порції пухким ретикуліновим войлоком та проліферацію циліндричного епітелію, що призводить до переміщення міжепітеліальної межі на піхвову частину порції.

12. Структурні зміни, які визначають у біопсіях як "фізіологічна", "гінекологічна", "несправжня ерозія" та "ерозія, що загоїлася" або "загоюється" є, у більшості випадків, фізіологічним станом зони змінної будови уразової шийки.

13. Основу сполучнотканинного шару уразової шийки складають окремі структурно-функціональні одиниці - частки або дольки, що мають веретеноподібну форму та переплітаються між собою переважно у циркулярному напрямку. Кожна частка має центральну ділянку, насичену фібробластами та периферійну - із жмутиків грубих колагенових волокон, що зливаються між собою.

14. У шийці вагітного уразу під впливом гормональних факторів створюється досконалий судинний гемостатичний механізм, який включає як існуючі особливості ангіоархітектоніки (розташування артерій, що пронизують шийку, у густому оточенні вен; наявність рацемозних артеріальних утворень на межі з ендцервіксом; особлива пухка адвентиція артерій; щільне зростання інтими вен із сполучнотканинними частками стінки уразової шийки) так і набутих під час вагітності (значна гіперплазія м'язового шару артерій; утворення інтимальних валикоподібних випинань із аксіально розташованих

гладком'язових клітин; перекалібрування капілярів ендocerіксу у товстостінні артеріоли).

15. Розкриттю уразової шийки під час пологів сприяють переміщення сполучнотканинних часток одна відносно іншої завдяки наявності між ними широких тонкостінних синусоїдальних вен, що утворюють тримірну сітку у вічках якої і розташовуються сполучнотканинні частки.

Розм'якшенню уразової шийки сприяють також значне розширення зони пухкого перигландулярного ретикулінового каркасу ендocerвіксу за рахунок потоншення його колагенового шару та ендocerвікальна метаплазія значної частини порції - "ерозія вагітних".

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Агамова К.А. Цитологическая характеристика плоского эпителия шейки матки у женщин, проживающих в условиях повышенного радиационного фона //Клинич. лабор. диагностика.-1995.-N 2.- С.37-38.
2. Александреску Д., Лука В., Паску Ф. Атлас кольпоскопии.- Бухарест.: Мед. изд., 1963.- 220 с.
3. Андреев А.И., Железнов Б.И., Беляева Л.А. Морфофункциональные особенности кондилом шейки матки //Сб. тез. 1 Създа Межд. союза ассоц. патологоанатомов.-М.- 1995.- С.6-7.
4. Андреев А.И., Железнов Б.И., Ежова Л.С. Морфофункциональные особенности плоской кондиломы шейки матки // Пленум межвед. науч. сов. и Всерос. науч.-практ. конф."Пути развития современной гинекол.". -М.- 1995.-С.200.
5. Баскаков В.П. Клиника и лечение эндометриоза. - Л.: Медицина, 1979.- 159 с.
6. Безноженко Г.Б., Давыдова Н.И., Шеркевич С.М. Сравнительные данные изучения структуры гинекологической заболеваемости работниц швейного предприятия / Омск. мед. ин-т.- Омск, 1989.-7 с.- Рус.- Деп в НПО "Союзинформ" 30.10.89. г., N 18699.
7. Бейли Н. Статистические методы в биологии.- М.: Иностр. лит., 1962. -260 с.
8. Белянин В.Л., Козлов Д.В. Патоморфология заболеваний влагалища.- Новокузнецк, 1991.- 36 с.
9. Богданова Т.П. Сравнительная оценка гормонального и немедикаментозного способов подготовки шейки матки к родам // Акуш. и гин.-1987.- N 4.- С.12-14.
- 10.Бодяжина В.И. Хронические неспецифические воспалительные заболевания женских половых органов.- М.:Медицина, 1978.- 319 с.

11.Бохман Я.В., Арсенова Л.В., Таджибаева Ю. Возможная роль вируса папилломы в этиопатогенезе солитарного и первично-множественного рака шейки матки, вагины, вульвы // Первично-множественные злокачественные опухоли.- Л., 1987.- С. 81-99.

12.Бычков В.И., Рог А.И. Оценка факторов риска развития фоновых и предраковых заболеваний шейки матки //Акуш. и гин.-1991.-N 5.- С.53-55.

13.Виноградов В.В. Углеводные соединения // Принципы и методы гисто-цитохимического анализа в патологии / Под ред. А.П.Авцына, А.И.Струкова, Б.Б.Фукса.-Л.:Медицина, 1971.- С.7-87.

14.Воскресенский С.Л. Особенности раскрытия шейки матки в родах //Акуш. и гин. -1991.- N 1.-С. 24-28.

15.Глуховец Б.И., Миронов И.М., Глуховец Н.Г. Патогенетические особенности эрозии шейки матки у родильниц //Арх. пат.-1987.-Т.49, № 8.- С.52-58

16.Голота В.Я., Москаленко Л.Д. Федосенко Н.Г. Патоморфологічні зміни шийки матки у хворих з дисплазіями після кріодеструкції // Пед., акуш. і гін.- 1989.-N 6.- С.57-58.

17.Голяченко О.М. Соціальна медицина та організація охорони здоров'я.-Тернопіль, 1994.- ч. II.- 50 с.

18.Гублер Е.В. Вычислительные методы анализа и распознавания патологических процессов.-Л.:Медицина, 1978.- 296 с.

19.Железнов Б.И., Ежова Л.С., Беляева Л.А. Дисплазия и интраэпителиальный тип кондилом шейки матки // Сб. тез. 1 Съезда Межд. союза ассоц. патолоанатомов.- М.-1995.- С. 56-57.

20.Железнов Б.И., Ежова Л.С., Могиревская О.Н. Гистотопографический метод исследования и диагностики патологии канала шейки матки // Акуш. и гин. - 1984.- N 4 .- С. 15.

21.Железнов Б.И., Стрижаков Л.Н. Генитальный эндометриоз.- М.:Медицина, 1985.- 159 с.

22.Жесткова Л.Є., Сай С.Ю. Сучасні методи лікування патологічних станів епітелію шийки матки та деяких інших захворювань жіночої статеві сфери // Пед., акуш.і гін.- 1994.- N 3.- С. 62-63.

23.Иванова Л.Н. Динамика показателей заболеваемости сердечно-сосудистыми болезнями и смертности у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской атомной электростанции //Матер. міжнар. симпоз. “Актуальні питання мед.допомоги населенню”.-Чернівці-Ангельхольм (Швеція).- 1996.-С. 118-119.

24.Ильин И.И., Ковалев Ю.Н., Лысенко О.В. Размышления о лечении генитального хламидиоза //Вест. дерматол. и венерол.- 1994.- N 1.- С. 30-33.

25.Каплан А.И. Хрящ // В мире науки.- 1984.- N 12.- С. 26-36.

26.Капоріна Н.В., Косілова С.Є. Діагностика та лікування передракових захворювань шийки матки у жінок з безпліддям // Пробл. онкол., променевої діагн., променевої тер. та рад. мед. на Буковині.- Чернівці.- 1996.- вип. II.- С. 56-57.

27.Кравченко О.В., Ясніковська С.М., Нетребюк О.В. Особливості патології шийки матки за даними кольпоскопічної діагностики у жінок Чернівецького регіону // Пробл. онкол., променевої діагн., променевої тер. та рад. мед. на Буковині.- Чернівці.-1996. - вип. II.- С. 50-51.

28.Краснопольский В.Н., Федорова М.В., Жиленко М.И. Беременность и роды у женщин в регионе аварии на ЧАЭС // Акуш. и гин.-1992.- N 8.- С. 12-15.

29.Куперт А.Ф., Солодун Ю.В. Об аутоиммунном компоненте патогенеза псевдоэрозии шейки матки // Акуш. и гин.-1988.- N 8.- С. 62-64.

30.Мамедов К.Ю. Полипы слизистой оболочки шейки матки в клинко-морфологическом аспекте. //Акуш. и гин. -1984.- N 11.- С. 29-33.

31.Манухин И.Б., Минкина Г.Н., Каптелова Н.В. Хламидийная инфекция у больных с заболеваниями шейки матки // Акуш. и гин.-1991.- N 6.- С. 53-54.

32.Минаев Н.Н. Конформационные свойства макромолекул нуклеиновых кислот клеток многослойного плоского эпителия шейки матки при ее фоновых заболеваниях // Сб. тез. 1 Съезда Межд. Союза ассоц. патологоанатомов.- М.- 1995.- С. 104.

33.Минцер О.П., Угаров Б.Н., Власов В.В. Методы обработки медицинской информации.- К.: Вища школа, 1982.- 160 с.

34.Пенішкевич І.Т., Вельничук В.О., Черновська А.І. Про вплив довкілля на функцію щитовидної залози //Матеріали наук. Конф. “Актуальні питання морфогенезу”.- Чернівці.- 1996.- С. 239-240.

35.Петров С.В., Райхлин Н.Т., Сухова Н.М. Клеточная дифференцировка и экспрессия клеточных онкогенов при патологии шейки матки: ультраструктурный и иммуногистохимический анализ плоскоклеточной метаплазии, дисплазии и плоскоклеточного рака// Сб. Тез. 1 Създа Меж. союза ассоц. патологоанатомов.- М.- 1995.- С. 123-124.

36.Петров С.В., Рахлин Н.Т., Серре Дж. Иммуногистохимическая характеристика зоны трансформации эпителия шейки матки с помощью моноклональных антител к различным эпителиальным маркерам // Арх. патол.-1991.-Т.53, N 3.- С.44-49.

37.Поляков И.В., Соколова Н.С. Практическое пособие по медицинской статистике.- Л.:Медицина, 1975.-248 с.

38.Прилепская В.Н., Ежова Л.С., Новикова М.Ю. Лейкоплакия шейки матки // Акуш. и гин.- 1994.- N 3.- С.6-9.

39.Прилепская В.Н., Кондриков Н.И., Назарова Н.М. Морфофункциональные особенности шейки матки у женщин, применяющих гормональную контрацепцию // Акуш. и гин.-1991.- N 12.- С. 6-9.

40.Прилепская В.Н., Новикова М.Ю., Ежова Л.С. Диагностика и лечение лейкоплакии шейки матки // Акуш. и гин.- 1995.- N 1.- С. 54-57.

41.Прокопчук В.С., Кравченко О.В. Клінічна патологія жіночих статевих органів.- Чернівці, 1995.- 96 с.

42.Прокопчук О.В. Що таке зона змінної будови уразової шийки? //Мат. наукової конф. викладачів, співробітників та студентів, присвяченій 120-річчю заснування Чернівецького універ. “Природничні науки”.- том 3.- Чернівці: Рута.- 1995.- С. 40.

43.Прокопчук О.В. Патоморфоз хвороб уразової шийки. /Чернівці. Мед.ін-т.- Чернівці, 1995. - 51 с.- Укр.- Деп. в ДНТБ України 28.08.95, N 1986 - Ук 95.

44.Прокопчук О.В. Патоморфоз онкологічних захворювань уразової шийки у віддалений післячорнобильський період// Пробл. онкол., променевої діагн., променевої тер. та рад. мед. на Буковині. - Чернівці.- 1996. - Вип. II.- С. 49-50.

45.Прокопчук О.В. Особливості ангіоархітекτονіки уразової шийки. // Матер. наукової конф. “Актуальні питання морфогенезу”. - Чернівці.- 1996. - С. 262-263.

46.Прокопчук О.В. Природний патоморфоз хвороб уразової шийки у повоєнному півстолітті. //Матер. міжнарод. симпоз. “Актуальні питання медичної допомоги населенню”.- Чернівці - Ангельхольм (Швеція).- 1996.- С.46-47.

47.Рашевски Н. Некоторые математические аспекты биологии.- М.: Медицина, 1966.- 243 с.

48.Рудакова Е.Б., Кононов А.В., Возникевич И.Г. Проллиферативная активность эпителия шейки матки при инфекциях, передаваемых половым путем // Акуш. и гин. - 1995.- N 1.- С. 48-51.

49.Руководство по контрацепции /Под ред. Р.Хэтчер.- USA:Bridging The Gap Communications, 1994.- P. 127-151.

50.Савельева Н.В. Барьерная функция и патологическая дисдифференцировка многослойного плоского эпителия матки.//Сб. тез. 1 Съезда Меж. союза ассоц. патологоанатомов.- М.- 1995.- С. 141-142.

51.Сенчук А.Я., Мілянєвський О.Й. Роль факторів місцевого імунітету в діагностиці та оцінці ефективності лікування передпухлинних захворювань шийки матки // Пед., акуш. і гін.- 1993.- N 5-6.- С. 33-35.

52.Сепетлиев Д. Статистические методы в научных медицинских исследованиях.- М.: Медицина, 1968.- 419 с.

53.Серов В.В. Патоморфоз //Арх. патол.- 1979.- N 7.- С. 11-19.

54.Сметник В.П., Тумилович Л.Г. Неоперативная гинекология: Руков. для врачей.- СПб.:СОТИС, 1995.- 550 с.

55.Смольяников А.В., Хмельницкий О.К., Петленко В.П. Теоретические основы морфологического диагноза: Методологические аспекты.- СПб.: СПб МАПО, 1995.- 240 с.

56.Страхова Т.Н., Читириди Н.Г., Шамарина М.В. Опыт использования цитологического скринингового исследования у работающих женщин для раннего выявления опухолевых заболеваний шейки матки // Акуш. и гин.- 1988.-N 5.- С.57-58.

57.Терещенко В.П., Дегтярева Л.В., Сегеда Т.П. Стереотипные и специфические проявления патологических процессов в органах и тканях лиц, пострадавших в результате аварии на ЧАЭС //Сб. тез. 1 Съезда Межд. Союза ассоц. патологоанатомов.- М.-1995.- С.159-160.

58.Урбах В.Ю. Математическая статистика для биологов и медиков.- М.:Наука, 1963.- 323 с.

59.Урогенитальный хламидиоз, уреаплазмоз, гарднереллез (диагностика, лечение, профилактика): Метод. рекоменд. МЗ СССР.- М.-1988.- 16 с.

60.Хазанов Ю.С. Статистика.- М.: Статистика, 1974.- 191 с.

61.Хмельницкий О.К. Патоморфологическая диагностика гинекологических заболеваний.- СПб.: СОТИС, 1994.- 480 с.

62.Черный А.П., Яковлева И.Я, Чобану Ф.А. Гистологические, электронномикроскопические и клинические особенности плоскоклеточных метапластических неоплазий шейки матки // Сб. тез. 1 Межд. Съезда ассоц. патологоанатомов.- М.-1995.- С. 177.

63.Шахламова М.Н. Морфо-функциональные и цитологические особенности эндоцервикса при применении оральных контрацептивов // Акуш. и гин.-1988.- N 8.- С. 50-54.

64.Яковлева И.А., Кукутэ Б.Г. Морфологическая диагностика предопухолевых процессов и опухолей матки по биопсиям и соскобам.- Кишинев:Штиинца, 1979.- 145 с.

65.Aaro L.A., Jacobson L.J., Soule E.H. Endocervical polyps // Obstet. Gynec.- 1963.- Vol. 21, N 6.- P. 659-665.

66.Abell M.R., Gosliag J.R. Gland cell carcinoma (adenocarcinoma) of the uterine cervix // Amer. J. Obstet. Gynec.- 1962.- Vol. 83.- P. 729-755.

67.Aitken-Swan J., Baird D. Cancer of the uterine cervix in Aberdeenshire. Epidemiological aspects; Cancer of the uterine cervix in Aberdeenshire. Aetiological aspects //Brit. J. Cancer.- 1966.- Vol.20.- P. 624-641, 642-659.

68.Aitken-Swan J., Baird D. Circumcision and cancer of the cervix // Brit. J. Cancer.- 1965.- Vol. 19.-P. 217-227.

69.Alberigo S., Facca M.C., Quaranta M. Infezione in Chlamydia Trachomatis e lesioni displastiche della cervice uterine (CIN) //Minerwa ginecol.- 1989.- Voc. 41, N 7.- P. 343-347.

70.Allman A., Genevier E., Johnson M. Head-to-cervix force: an important physiological variable in labour.: 1. The temporal relation between head-to-cervix force and intrauterine pressure during labour // Brit. J. Obstet. Gynaec.- 1996.- Vol. 103, N 8.- P. 763-768.

71.Allman A., Genevier E., Johnson M. Head-to-cervix force: an important physiological variable in labour.: 2. Peak active force, peak active pressure and mode of delivery // Brit. J. Obstet. Gynaec.- 1996.- Vol. 103, N 8.- P. 769-775.

72.Altchek A., Deligdisch L. The Uterus Pathology Diagnosis and Management.- New-York - Berlin: Springer-Verlag, 1991.- 446 p.

73.Angel H.W., Wittig H.Z. Zur Frage der prognostischen Bedeutung der "Cellules claires" beim Plattenepithelkarzinom des Collum uteri // Ztschr. Geburtsh. Gynak.- 1954.- Bd. 142.- S. 7-19.

74.Appelberg G. 2 cases of cystadenomyofibrosis cystica cervicis uteri // Acta obstet. gynec. Scand.- 1953.- Vol. 32.- P. 229-233.

75.Arthure H. Puerperal cervicitis; observations based on series of 82 cases treated at Queen Charlotte's Hospital // J. Obstet. Gynaec. Brit. Emp.- 1938. - Vol. 45, N 12.- P. 985-992.

76.Ashley D.J. The biological status of carcinoma in-situ of the uterine cervix // J.Obstet. Gynaec. Brit. Comm.- 1966.- Vol. 73.- P. 372-382.

77.Ashraf M., Zaman H. The effect of bilateral adrenalectomy and ovariectomy on the induction of carcinoma of the mouse uterine cervix // Acta cytol. (Philad.).- 1969.- Vol. 13.- P. 347-351.

78.Atkin N.B. Nuclear size in carcinoma of the cervix: its relation to DNA content and to prognosis // Cancer (Philad.).- 1964.- Vol. 17, N 11.- P. 1391-1399.

79.Baker W.S., Hawks B.L. The prognostic significance of glandular involvement in cold knife conization biopsies in carcinoma in - situ of the uterine cervix: an analysis of 136 cases // Amer. J. Obstet. Gynec.- 1957.- Vol. 73, N 6.- P. 1266-1276.

80.Balbi C., Balbi G.C. Riepitelizzazione di ectropion con applicazione locale di una membrana amniotica a lunga coudatura.// Minerva ginecol.- 1989.- Vol. 41, N 3.- P. 145-148.

81.Bangle R., Berger M., Levin M. Variations in the morphogenesis of squamous carcinoma of the cervix // Cancer (Philad.).- 1963.- Vol. 16, N 9.- P. 1151-1159.

82.Barbieri G., Cervo F., Chiriano M. Mioma cervicale. Attualita nell'approccio chirurgico e nostra esperienza // Minerva ginecol.- 1988.- Vol. 40, N 6.- P. 365-368.

83.Barton S.E., Hollingworth A., Maddox Dh. Possible cofactors in the etiology of cervical intraepithelial neoplasia. An immunopathologic study // J.report. Med.-1989.-Vol. 34, N 9.-P. 613-616.

84.Beischer N.A., Mackay E.V. Obstetrics and The Newborn.- Hong Kong: W.B.Saunders Comp., 1986.- p. 319-326

85.Bhagwande S.B., Mottiar Y. A. Granuloma venereum // J. Clin. Pathol.- 1972.- Vol. 25, N 9.- P. 812-816.

86.Boonstra H., Koudstaal J., Osterhuis J.M. Analysis of cryolesions in the uterine cervix: application techniques extension and failures //Obst. Gynec.- 1990.- Vol. 75, N 12.- P. 232-239.

87.Boyes D.A., Fidler H.K., Lock D.R. Significance of in - situ carcinoma of the uterine cervix // Brit. med. J.- 1962.- Vol. 5273, N 1.- P. 203-205.

88.Boyes D.A., Hardie M., Agnew A.M. Carcinoma of the cervix in an infant // Amer. J. Obstet. Gynec.- 1956.- Vol. 72, N 6.- P. 1353-1356.

89.Buckingham J.C., Buethe R.A., Danforth D.N. Collagen-muscle ratio in clinically normal and clinically incompetent cervices. //Am. J. Obstet. Gynec.- 1965.- Vol. 91.- P. 232-237.

90.Burghardt E. Zur Frage der Dysplasion des Portioepithels // Wien Med. Wschr.- 1966.- Bd. 116, N 10.- S. 839-845.

91.Carmichael J.A., Maskens P.D. Cervical dysplasia and human papilloma virus// Amer. J. Obst. Gynec.-1989.- Vol. 160, N 4.- P. 916-918.

92.Carmichael R., Jeaffreson B.L. Squamous metaplasia of columnar epithelium in human cervix // J. Path. Bact.- 1941.- Vol. 52, N 3.- P. 173-186.

93.Carrow L. A., Greene R. R. Epithelia of pregnant cervix // Amer. J. Obstet. Gynec.- 1951.- Vol. 61, N 2.- P. 237-252.

94.Chernesky M.A., Jang D., Lee H. Diagnosis of Chlamydia Trachomatis infections in men and women by testing First-void urine by Ligase-Chain-Reaction // J.Clinical Microb.-1994.- N11.- P.2682-2685.

95.Cherry C.P., Glucksmann A., Dearing R. Observations of lymph node involvement in carcinoma of cervix // J. Obstet. Gynaec. Brit. Emp.- 1953.- Vol. 60, N 6.- P. 368-377.

96.Christopherson W.M., Parker J.E. Relation of cervical cancer to early marriage and childbearing // New Engl. Med.- 1965.- Vol. 273, N 7.- P. 235-239.

97.Clemmesen J. Statistical studies in the aetiology of malignant neoplasms. Basic tables. Denmark 1943-1957. // Acta path. microbiol. Scand. - 1965.- P. 1-319

98.Coppleson M., Reid B. Preclinical Carcinoma of the Cervix Uteri. Its nature, origin, a management.- Oxf.: Pergamon press, 1967.- 312 p.

99.Cunningham F. G., MacDonald P.C., Gant N.F. Williams Obstetrics.- USA, 1993.- 1428 p.

100.Danforth D.N., Buckingham J.C., Roddick J.W. Connective tissue changes incident to cervical effacement. //Am. J. Obstet. Gynec.- 1960.- Vol. 80.- P. 939-945.

101.Despopoulos A., Silbernagl S. Color Atlas of Physiology.- Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 1986.- p. 262-271

102. Di Bonito L., Patriarca S., Delendi M. Condiloma e neoplasie cervicali infraepiteliale. Contributo epidemiologico alla loro interpretazione// Minerva ginecol.- 1989.- Vol. 41, N 2.-P.69-74.

103.Edebiri A.A. Cervical infraepitelial neoplasia. The role of age at first coitus in its etiology//J. repord. med.-1990.- Vol. 35, N 3.- P. 256-259.

104.Ekman G., Malinstrom A., Uldbjerg N. Cervicall collagen: An important regulator of cervical function in term labor// Obstet. Gynec.-1986.- Vol. 67, N 5.- P. 633-636.

105.Fidler H.K., Boyes D.A. Occult invasive squamous carcinoma of the cervix // Cancer (Philad.).- 1960.- Vol. 13, N 4.- P. 764-771.

106.Fischer H. Obduktionsbefunde beim Carcinoma colli uteri //Arch. Gynak.- 1956.- Bd. 188, N 2.- S. 157-171.

107.Fluhmann C.F. The nature and development of the so-called glands of the cervix uteri // Amer. J. Obstet. Gynec.- 1957.- Vol. 74, N 4.- P. 753-766; discussion, P.766-768.

108.Fluhmann C.F., Dickmann Z. The Basic pattern of the glandular structures of the cervix uteri // Obstet. Gynec.-1958.- Vol. 11, N 5.- P. 543-555.

109.Fluhmann C.F. Carcinoma in - situ and the transitional zone of the cervix uteri // Obstet. Gynec.- 1960.- Vol. 16,N 10.- P. 424-437.

110.Fox C. H. Biologic behavior of dysplasia and carcinoma in - situ // Amer. J. Obstet. Gynec.- 1967.- Vol. 99, N 12. - P. 960-974.

111.Frankel / Прив. по Лилли Р. Патогистологическая техника и практическая гистохимия.- М.:Мир, 1969.- 645 с.

112.Galvin G.A., Jones H.W., Te Linde R.W. The significance of basal-cell hyperactivity in cervical biopsies // Amer. J. Obstet. Gynec.- 1955.- Vol. 70, N 4.- P. 808-821

113.Geschickter C.F., Fernandez F. Epidermization of the cervix // Ann NY Acad. Sci.- 1962.- Vol. 97, N 9. -P. 638-652.

114.Gieson I.T., van. Laboratory Notes of Technical Methods for the Nervous System.-New-York, 1889.- 520 p.

115.Gilbert E.F., Palladino A. Squamous papillomas of the uterine cervix. Review of the literature and report of a giant papillary carcinoma // Amer. J. Clin. Path.- 1966.- Vol. 46.- P. 115-121.

- 116.Glucksmann A., Cherry C.P. The Dysplasia, Carcinoma in - situ and Micro-Invasive Carcinoma /Edited by L.A.Gray.- Illinois: Springfield, 1964.- ch.15.- P.210-250.
- 117.Goldsmith L.T., Weiss G., Steinetz B.C. Relaxin and its role in pregnancy //Endocrin.& Metabolism Clinics of North Amer.- 1995.- N 1.- P. 171-186.
- 118.Gomori G. Silver impregnation of reticulum in paraffin sections // Amer. J. Path.- 1937.- Vol. 13.- P. 993-1002.
- 119.Goppinger H., Birmelin G., Hauser U. Klinik der HPV-16/18 assoziierten zervikalen Lasionen // Geburtsh, Frauenhelk.-1990.- Bd. 50, N 2.-S. 106-109.
- 120.Gray B., Harper W.F., Still R.M. The effect of metronidazole therapy on cervical histology in trichomoniasis // J. Obstet. Gynaec. Brit. Comm.- 1967.- Vol. 74, N 2.- P. 98-103
- 121.Greene R.R., Suckow E.E. Excessive estrogens and cervical carcinoma // Amer. J. Obstet. Gynec.- 1949.- Vol. 58.- P. 401-403.
- 122.Greene R.R., Peckham B.M. Squamous papillomas of cervix // Amer. J. Obstet. Gynec.- 1954.- Vol. 67, N 3.- P. 883-898.
- 123.Greene R.R., Peckham B.M. Preinvasive cancer of the cervix and pregnancy // Amer. J. Obstet. Gynec.- 1958.- Vol. 75, N 3.- P. 551-561; discussion P. 561-564.
- 124.Guerriero W.F., Jennett R.J., Mantooth W.B. Infections granulomatous lesions of cervix // J. Amer. Med. Ass.- 1947.- Vol. 133.- P.832-835.
- 125.Haggard J.L., Cotton N., Dougherty C.M. Primary adenocarcinoma of the cervix // Obstet. Gynec.- 1964.- Vol. 24.- P. 183-193.
- 126.Haimes and Taylor Obstetrical and Gynaecological Pathology / Ed. by Fox H.- New-York: Churchill Livingstone, 1995.- 1848 p.
- 127.Hale C.W. Histochemical demonstration of acid polysacharides in animal tissue // Nature.-1946.-Vol.157.-P. 802.

128.Hameed K. Clear-cell carcinoma of the uterine cervix // Amer. J. Obstet. Gynec.- 1968.- Vol. 101, N 8.- P. 954-958.

129.Hartman C.G. Cyclic changes in the endocervix of the monkey and the origin of the cervical mucus // Ann. NY Acad. Sci.- 1962.- Vol. 97,N 9.- P. 564-570.

130.Hellweg G. Über Schleimbildung in Plattenepithelcarcinomen, insbesondere an der Portio uteri // Ztschr. Krebsforsch.-1957.- Bd. 61, N 6.- S. 688-715.

131.Hellman L.M., Rosenthal A. H., Kistner R. W. Some factors influencing proliferation of reserve cells in human cervix // Amer. J. Obstet. Gynec.- 1954.- Vol. 67, N 4.- P. 899-915.

132.Heller D.S. Gynecologic Pathology.- Blackwell Science Inc., 1995.-560 p.

133.Henriksen E. Lymphatic spread of carcinoma of cervix and of body of uterus; study of 420 necropsies // Amer. J. Obstet. Gynec.- 1949.- Vol. 58, N 11.- P. 924-942.

134.Hertig A.T., Gore H. Tumors of the Vulva, Vagina and Uterus // Tumors of the Female Sex Organs: Atlas of Tumor Pathology.- Washington. D.C., 1960.- Part 2.- sect. 9.- fasc. 33.- P.291-400.

135.Higginson J., Oettle A.G. Cancer incidence in the Bantu and "Cape Colored" races of South Africa: Report of a cancer survey in the Transvaal (1953-1955) // J. nat. Cancer Inst.- 1960.- Vol. 24, N 3.- P. 589-671.

136.Hillemanns H.G., Rha K. Quantitative studies on the beginning of malignant growth on the cervix uteri // Z. Krebsforsch.- 1961.- Bd. 64.- S. 245-252.

137.Hording U., Daugaard S., Junge J. Human Papillomaviruses and Multifocal Genital Neoplasia // Int. J. Gynecol. Pathol.- 1996.- Vol. 15, N 3.- P. 230-234.

138.Horowitz J.R., Jacobson I.P., Zucker P.K. Epidemiology of adenocarcinoma of the cervix // Gynecol. Oncol. -1988. -Vol.31, N 1.- P.25-31.

139.Hughesdon P.E., Symmers W. St. C. Gynaecological Pathology// Systemic Pathology / Ed. Symmers W.St.C.- London: Churchill Livingstone, 1978 .- ch. 27.-P. 1695-1714.

140.Hulka B.S., Hulka J. F. Dyskaryosis in cervical cytology and its relationship to trichomoniasis therapy. A double blind study. // Amer. J. Obstet. Gynec.- 1967.- Vol. 98, N 5.- P. 180-187

141.Hutchins C.J. The effect of exogenous steroids, pregnancy and the menopause on the connective tissue of the cervix // J.Obstet.Gynecol.-1987.- Vol. 7, N 4.-P.242-244.

142.Javert C.T. Pathological classification for staging of squamous cancer of cervix // Cancer (Philad.).- 1955.- Vol. 8.- P. 285-294.

143.Johnson L.D., Nickerson R.J., Easterday C.L. Epidemiologic evidence for the spectrum of change from dysplasia through carcinoma in - situ to invasive cancer // Cancer (Philad.).- 1968.- Vol. 22.- P. 901-914.

144.Johnson L.D., Easterday C.L., Gore H. The histogenesis of carcinoma in - situ of the uterine cervix; a preliminary report of the origin of carcinoma in - situ in subcylindrical cell anaplasia.// Cancer (Philad.).- 1964.- Vol. 17, N 2.- P. 213-229.

145.Johnson J. Diseases of the Genito-Urinary System - Female Genital Tract // Lecture Notes of Pathology/ Edited by Cotton R.E.- London: Blackwell Scientific Publications, 1992.- ch. 11.- P. 207-227

146.Jones H.W., Davis H.J., Frost J.K. The value of the assay of chromosomes in the diagnosis of cervical neoplasia.// Amer. J. Obstet. Gynec.- 1968.- Vol. 102, N 9.- P. 624-641.

147.Jones E.G., Macdonald I., Preslow L. A study of epidemiologic factors in carcinoma of the uterine cervix // Amer. J. Obstet. Gynec.- 1958.- Vol. 76, N 1.- P. 1-10.

148.Kay S., Frable W.J., Hume D.M. Cervical dysplasia and cancer developing in women on immunosuppression therapy for renal homotransplantation // Cancer (Philad.).- 1970.- Vol. 26.- P. 1048-1052.

149.Kazal H.L., Long J.P. Squamous cell papillomas of the uterine cervix: a report of 20 cases // Cancer (Philad.).- 1958.- Vol. 11, N 5.- P. 1049-1059.

150.Keyes L.E., Moore L.G., Walchak S.J. Pregnancy-stimulated growth of vascular smooth muscle cells - importance of Protein-kinase G-dependent synergy between estrogen and platelet-derived Growth-factor // J. Cellular Physiol.-1996.- N 1.- P.22-32.

151.Koss L.G., Stewart F.W., Foote F.W. Some histological aspects of behavior of epidermoid carcinoma in - situ and related lesions of the uterine cervix. A long-term prospective study. // Cancer (Philad.).- 1963.- Vol. 16, N 9.- P. 1160-1211.

152.Kramer H., Windrum G.M. Metachromatic staining reaction // J. Histochem.- 1955.- Vol. 3. - P.227-237.

153.Lai C.H., Hsueh S., Tsao K.C. DNA aneuploidy in benign-tumors and normal-tissues of the female Genital-tract //Intern. J. Gynec. Path.- 1996.- N 1.- P. 63-68.

154.Lange P. Clinical and histological studies of cervical carcinoma, precancerosis, early metastases and tubular structures in the lymph nodes // Acta path. microbiol. scand.- 1960.- Vol. 50, suppl. 143.- P. 1-179.

155.Langlois P.L. The size of the normal uterus //J. Reprod. Med.- 1974.- N 3.- P.27-31.

156.Lapan B. Deciduositis of cervix and vagina simulating carcinoma // Amer.J. Obstet. Gynec.-1949.- Vol. 58, N 10.- P.743-747.

157.Leppert Ph.C., Cerreta J.M., Mandl I. Orientation of elastic fibers in the human cervix // Amer. J. Obstet. Gynec.- 1986.- Vol. 155, N 1.- P. 219-224.

158.Lev R., Spicer S.S. Specific staining of sulphate groups with alcian blue at low pH //J. Histochem. Cytochem.- 1964.- Vol. 12, N 4.- P. 309.

159.Lillie R.D. Патогистологическая техника и практическая гистохимия.-М.:Мир, 1969.- 645 с.

160.Macdonald R.R. Cyclic changes in cervical mucus. 2. The role of saline // J. Obstet. Gynaec. Brit. Comm. - 1969.- Vol.76, N 12.- P. 1090-1099.

161.Macgregor J.E. Cervical carcinoma. The beginning of the end?// Lancet.- 1967.- Vol.2.- P. 1296-1299.

162.Mallory F.B. Pathological Technique.- Philadelphia: Saunders, 1938.- 434 p.

163.Maqueo M., Azuela J.C., Calderon J.J. Morphology of the cervix in women treated with synthetic progestins // Amer. J. Obstet. Gynec.-1966.- Vol. 96.- P. 994-998.

164.Martin R.T. Adenocarcinoma of vaginal vault following gestational hypertrophy of cervix uteri // J. Obstet. Gynaec. Brit. Emp.- 1954.- Vol. 61, N 1.- P. 81-84.

165.Martzloff K.H. Carcinoma of cervix uteri: pathological and clinical study with particular reference to relative malignancy of neoplastic process as indicated by predominant type of cancer cell.// Bull. Johns Hopk. Hosp.- 1923.- Vol. 34, N 5.- P. 141-149

166.McGee C.T., Cromer D.W., Greene R.R. Mesonephric carcinoma of cervix - differentiation from endocervical adenocarcinoma // Amer. J. Obstet. Gynec.- 1962.- Vol. 84.- P. 358-366.

167.McKelvey J.L., Goodlin R.R. Adenoma malignum of the cervix: a cancer of deceptively innocent histological pattern // Cancer.- 1963.- Vol. 16.- P. 549-557.

168.McLaren H.C. Involution of cervix // Brit.med.J.- 1952.- Vol. 1, N 1.- P. 347-352.

169.McManus J.F.A. Histological and histochemical uses of periodic acid // Stain Techn.- 1948.- Vol. 23, N 3.- P. 99-108.

170.Meyer R. Die pathologische Anatomie der Gebarmutter // Handbuch der Speziellen Pathologischen Anatomie und Histologie / Ed. F. Henke, O. Lubarsch. - Berlin: Verlag von Julius Springer, 1930.- Bd. 7.- S. 1-625.

171.Miles P.A., Norris H.J. Adenoid cystic carcinoma of the cervix. An analysis of 12 cases // Obstet. Gynec.- 1971.- Vol. 38, N 7.- P. 103-110.

172.Mittal K., Pearson J., Demopoulos R. Patterns of mRNA for epidermal growth factor receptor and keratin B-2 in normal cervical epithelium and in cervical intraepithelial neoplasia // Gynecol. Oncol.- 1990.- Vol. 38, N 2.- P. 224-229.

173.Moore K. The Developing Human.- Philadelphia: Saunders, 1983.- 430 p.

174.Naguib S.M., Lundin F.E., Davis H.J. Relation of various epidemiologic factors to cervical cancer as determined by screening program // Obstet. Gynec.-1966.- Vol. 28.- P. 451-459.

175.Naib Z.M. Exfoliative Citopathology.- Boston: Little, 1970.- 398 p.

176.Naib Z.M., Nahmias A.J., Josey W.E. Genital herpetic infection. Association with cervical dysplasia and carcinoma // Cancer (Philad.).- 1969.- Vol. 23.- P. 940-945.

177.Nasiell K., Roger V., Nasiell M. Behavior of mild cervical dysplasia during long-term follow-up //Obstet. Gynecol.- 1986.- Vol. 67, N. 5.- P. 665-669.

178.Nelson J.H. Atlas of Radical Pelvic Surgery.- New York: Appleton, 1977.- 133 p.

179.Nieburgs H.E. Endocrine factors in cancer of the cervix uteri // Amer. J. Obstet. Gynec.- 1951.- Vol. 62, N 1.- P. 93-101.

180.Novak E., Woodruff G. Gynecology and obstetric pathology.- London, 1979.-653 p.

181.Nuovo G.J., Pedemonte B.M. Human papilloma virus types and recurrent cervical warts // Amer. Med. Ass.- 1990.- Vol. 263, N 9.- P. 1223-1226.

182.Ober K.G., Kaufmann C., Hamperl H. Carcinoma in - situ beginning carcinoma and clinical cancer of the cervix uteri. Its diagnosis and therapy. Its influence on results of cancer therapy. // Geburtsh. Frauenheilk.- 1961.- Bd. 21, N 3.- S. 259-297.

183.Ober K.G., Schneppenheim P., Hamperl H. Die Epithelgrenzen im Bereiche des isthmus uteri // Arch. Gynak. Munch.- 1958.- Bd. 190, N 4.- S. 346-383

184.Ober K.G., Bontke E. Location and spread carcinomata in - situ and beginning cancer of the cervix // Arch. Gynak.- 1959.- N 192.- P. 55-68.

185.Okkel H., Engle E.T. Studies of the structure of the uterine blood vessels of the macacus monkey. //Acta Pathol. Microbiol. Scand.- 1938.- Vol.15.- P. 50-56.

186.Olitzki L. Mucin as resistance-lowering substance // Bact. Rev.- 1948.- Vol. 12, N 6.- P. 149-172.

187.Pap T. Eine nene Methode zur impragnation des Retikulums // Zbl. Path.- 1930.- Bd. 47.- S. 116.

188.Pollack R.S., Taylor H.C. Carcinoma of cervix during first two decades of life // Amer. J. Obstet. Gynec.- 1947.- Vol. 53.- P. 135-141.

189.Przybora L.A., Plutowa A. Histological topography of carcinoma in - situ of the cervix uteri // Cancer (Philad.).- 1959.- Vol. 12, N 2 .- P. 263-277.

190.Przybora L.A. Incipient invasion of cervical cancer: morphological aspects of carcinogenesis in 74 cases. // Gynaecologia (Basel).- 1965.- Vol.160.- P. 69-86.

191.Rasbridge S.A., Jenkins D., Tay S.K. A histological and immunohistological study of cervical intraepithelial neoplasia in relation to

recurrence after local treatment //Brit. Obstet. Gynecol.- 1990.- Vol. 97, N 3.- P. 245-250.

192.Rath W., Adelman-Grill B.C., Pieper U. Collagen degradation in the pregnant human cervix at term and after prostaglandin-induced cervical ripening // Arch. Gynecol.- 1987.- Vol. 240, N 3.- P. 177-184.

193.Reagan J.W., Patten S.F. Dysplasia: a basic reaction to injury in the uterine cervix // Ann NY Acad. Sci.- 1962.-Vol. 97, N 9.- P. 662-682.

194.Reagan J.W., Hamonic M.J. The cellular pathology in carcinoma in - situ: a cytohistopathological correlation // Cancer (Philad.).- 1956.- Vol. 9, N 2.- P. 385-402.

195.Rechberger T., Uldbjerg N., Oxlund H. Connective tissue changes in the cervix during Normal pregnancy complicated by cervical incompetence // Obstet. Gynecol.- 1988.- Vol. 71, N 4.- P. 563-567.

196.Reddy D.G., Baruch I.K. Carcinogenic action of human smegma // Arch. Path., (Chicago).-1963.- Vol. 75.- P. 414-420.

197.Richart R. M. Influence of diagnostic and therapeutic procedures on the distribution of cervical intraepithelial neoplasia // Cancer (Philad.).- 1966.- N 19.- P. 1635-1638.

198.Ritter H.B., Oleson J.J. Combined histochemical staining of acid polysaccharides and 1,2-glycol groupings in the parafin sections of rat tissues //Amer.J.Path.- 1950.- Vol. 26, N 4.- P. 639-644.

199.Rojel J. Interrelation between uterine cancer and syphilis: patho-demographic study // Acta path. microbiol. scand.- 1953.- Suppl.97.- P.3-82.

200.Rombaut R.P., Charles D., Murphy A. Adenocarcinoma of the cervix. A clinicopathologic study of 47 cases // Cancer.- 1966.- Vol. 19.- P. 891-900.

201.Romhanyi G. Topochemical reactions in polarisation microscopy of connective tissue and its intracellular substances //1-st International congress of histochemistry and cytochemistry.- Paris.-1960.- P. 43-44.

202.Rotkin I.D. Adolescent coitus and cervical cancer: associations of related events with increased risk. // Cancer Res.- 1967.- Vol. 27, N 3.- P. 603-617.

203.Rubio C.A., Soderberg G. Residual disease after conisation for carcinoma in-situ of cervix. // Lancet.- 1970.- Vol. 2, N 12.- P. 1183-1184.

204.Schiller W. Untersuchungen zur Entstehung der Geschwulste; Collumcarcinom des Uterus // Virchow's Arch. path. Anat.- 1927.- Vol. 263.- P. 279-367.

205.Schkalm H., Dubrausky V. The structure of the musculature of the human uterus-muscles and connective tissue // Am. J. Obstet. Gynec.- 1966.- Vol. 94.- P.391-403.

206.Schneppenheim P., Hamperl H., Kaufmann C. Die Beziehungen des Schleimepithels zum Plattenepithel an der Cervix uteri im Lebenslauf der Frau // Arch. Gynak. Munch.- 1958.- Bd. 190, N 4.- S. 303-345.

207.Schroder R. Die Anatomie der chronischen Cervixgonorrhoe // Zbl. Gynec.- 1931.- Bd. 55.- S. 3429-3438.

208.Scott J.E., Dorling J. Differential staining acid glycosaminoglycans (mucopolysaccharides) by alcian blue in salt solutions // Histochemie.- 1965.- Vol. 5.- P. 221-233.

209.Seidman J.D. Prognostic importance of Hyperplasia and atypia in endometriosis // Int. J. Gynec. Path.- 1996.- N 1.- P. 1-9.

210.Selzer I., Nelson H.M. Benign papilloma (polypoid tumor) of the cervix uteri in children. Report of 2 cases // Amer. J. Obstet. Gynec.- 1962.- Vol. 84.- P. 165-169.

211.Simpson E.E. Immature botryoid tumors of cervix // Arch. Path. (Chic.).- 1943.- Vol. 35.- P. 535-545.

212.Sommers S.C., Thayer C.L. Host factors in carcinoma of the uterine cervix // Amer. J. Obstet. Gynec.- 1959.- Vol. 78.- P. 586-592.

- 213.Song J., Turner J. Lymphatic spread of carcinoma in-situ of uterine cervix // Arch. Path. (Chicago) .- 1963.- Vol. 75,N 1.- P. 1-7
- 214.Steiner G, Friedell G.H. Adenosquamous carcinoma in - situ of the cervix // Cancer (Philad.).- 1965.- Vol. 18.- P. 807-810.
- 215.Stern E., Clark V.A., Coffelt C.F. Contraceptives and dysplasia: higher rate for pill choosers // Science.- 1970.- Vol. 169.- P. 497-498.
- 216.Stern E. Rate, stage and patient age in cervical cancer. An analysis of age specific discovery rates for atypical hyperplasia, in - situ cancer, and invasive cancer in a well population // Cancer (Philad.).- 1959.- Vol. 12, N 4.- P. 933-937.
- 217.Stern E., Dixon W.J. Cancer of the cervix - a biometric approach to etiology // Cancer (Philad.).- 1961.- Vol. 14, N 1 .- P. 153-160.
- 218.Stewart H.L., Dunham L.J., Casper J. Epidemiology of cancers of uterine cervix and corpus, breast and ovary in Israel and New York City // J. nat. Cancer Inst.- 1966.- Vol. 37.- P. 1-95.
- 219.The Registrar General's Statistical Review of England and Wales for the Year 1973.- London, 1975.- part 1(A).-120 p.
- 220.Towne J.E. Carcinoma of cervix in nulliparous and celibate women // Amer. J. Obstet. Gynec.- 1955.- Vol. 69, N 3.- P. 606-613.
- 221.Unna P.G. Notis, betreffend die Tanzersche Orceinfärbung des elastischen Gewebes // Mon. prakt. Derm.- 1891.- Bd. 12.- S. 394-396.
- 222.Wagner D., Schlaich P. Zur Frage der Rückbildung von atypischem plattenepithel an der Cervix uteri // Arch. Gynak.- 1964.- Bd. 199, N 2.- S. 379-413.
- 223.Weigert C. Über eine Methode zur Färbung elastischer Fasern // Zbl. Path.- 1898.- Bd. 9.- S. 289-292.
- 224.Wentz W.B., Reagan J.W. Survival in cervical cancer with respect to cell type // Cancer (Philad.).- 1959.- Vol. 12, N 2.- P. 384-388.

225.Wielenga G., Old J.W., Von Haam E. Squamous carcinoma in - situ of the uterine cervix . Topography and clinical correlations // Cancer (Philad.).- 1965.- Vol.18.- P. 1612-1621.

226.Willis R.A. The Borderland of Embryology and Pathology.- London, 1962.- P. 534-535.

227.Wolff J.P. Aspects epidemiologiques et cliniques du cancer du col et du vagin apres la menopause // Gynecologie.- 1988.- Vol. 39, N 4.- P. 264-268.