

Оригинальные статьи

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2019

Осипова А.Д., Зуев В.М., Александров М.Т.

ЗНАЧЕНИЕ ЭКСПРЕСС-МЕТОДА ЛАЗЕРНОЙ КОНВЕРСИОННОЙ ДИАГНОСТИКИ (РАМАН-ФЛУОРЕСЦЕНТНОЙ СОСТАВЛЯЮЩЕЙ) ПАТОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ ЭНДОМЕТРИЯ У ЖЕНЩИН В ПЕРИМЕНОПАУЗЕ

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), 119991, г. Москва, Россия

Для корреспонденции: Зуев Владимир Михайлович, д-р мед. наук, проф. кафедры акушерства и гинекологии № 1 лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), 119991, г. Москва, e-mail: vlzuev@bk.ru

Проведены экспериментально-клинические исследования по реализации экспресс-диагностики морфофункционального состояния эндометрия у женщин в перименопаузе. Выявлены возрастные особенности структурно-функционального состояния эндометрия у женщин в этом возрастном периоде и у женщин со сниженным фолликулярным резервом после операции на яичниках. Разработанная медицинская диагностическая технология подтвердила свою клиническую эффективность в экспресс-диагностике в условиях диспансерного наблюдения женщин в перименопаузе.

Ключевые слова: перименопауза; патологическое состояние эндометрия; лазерная флуоресцентная диагностика.

Для цитирования: Осипова А.Д., Зуев В.М., Александров М.Т. Значение экспресс-метода лазерной конверсионной диагностики (раман-флуоресцентной составляющей) патологических процессов эндометрия у женщин в перименопаузе. *Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева.* 2019; 6(2): 85-89.
DOI <http://dx.doi.org/10.18821/2313-8726-2019-6-2-85-89>

Osipova A.D., Zuyev V.M., Aleksandrov M.T.

THE VALUE OF THE EXPRESS METHOD OF LASER CONVERSION DIAGNOSTICS (RAMAN-FLUORESCENT COMPONENT) OF THE PATHOLOGICAL PROCESSES OF ENDOMETRIUM IN WOMEN IN THE PERIMENOPAUSE

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, 119991, Moscow, Russian Federation

Conducted experimental and clinical studies on the implementation of the rapid diagnosis of endometrial morphofunctional state in perimenopausal women. The age-related features of the structural and functional state of the endometrium in women in this age period and in women with a reduced follicular reserve after ovarian surgery have been revealed. The developed medical diagnostic technology has confirmed its clinical efficacy in rapid diagnosis in the conditions of follow-up observation of perimenopausal women.

Keywords: perimenopause; endometrial condition; laser fluorescence diagnostics.

For citation: Osipova A.D., Zuyev V.M., Aleksandrov M.T. The value of the express method of laser conversion diagnostics (raman-fluorescent component) of the pathological processes of endometrium in women in the perimenopause. *V.F. Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology, Russian journal.* 2019; 6(2): 85-89. (in Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/2313-8726-2019-6-2-85-89>

For correspondence: Vladimir M. Zuyev, MD, Ph.D., DSci., Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology No 1, Medical Faculty of the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, 119991, Moscow, e-mail: vlzuev@bk.ru

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgment. The study had no sponsorship.

Received 12.02.2019

Accepted 25.03.2019

Введение

Важнейшим принципом снижения онкологической заболеваемости женщин является ранняя диагностика гиперпластических процессов рака эндометрия [1].

Для предметной диагностики и обследования традиционно используется известный алгоритм — гистероскопия, биопсия или раздельное диагностическое выскабливание, патоморфологическое и иммуногистохимическое исследование. Оценка морфологической структуры эндометрия определяет дальнейшую тактику ведения пациентки. Выявление атрофии или последствий воспалительного процесса (хронического

эндометрита), как правило, не побуждает врачей к каким-либо действиям, в случае диагностики гиперплазии эндометрия возможны варианты — консервативное или хирургическое лечение, при выявлении рака — комплексное хирургическое или вспомогательное лечение (лучевая терапия, химиотерапия).

Так или иначе дальнейшая судьба женщины определяется ранним выявлением заболевания — фонового или онкологического, что и определяет тактику ведения пациентки.

Весь комплекс традиционной повседневной диагностики с использованием инвазивных методов предус-

матрирует госпитализацию, полномасштабное обследование, обычно внутривенную анестезию. Современные возможности позволяют сократить дистанцию в диагностике — использовать офисную гистероскопию и пайпель-биопсию с дальнейшим морфологическим и возможно иммуногистохимическим исследованием. Морфологические методы не дают немедленных результатов и также требуют времени для выполнения. Однако они позволяют только констатировать наличие или отсутствие патологического процесса в целом. Отрицательным моментом пайпель-биопсии является то, что оценке подвергаются те фрагменты ткани, которые оказались в пайпель-пипетке. Это сугубо ограниченные по площади участки эндометрия. Зачатки опухоли могут в это время оказаться совсем в другом регионе слизистой оболочки матки. Следовательно, для полной диагностики необходим тотальный соскоб эндометрия. А это требует госпитализации, оплаты койко-дня, ожидания подготовки препаратов для морфологического исследования, материальных затрат и сопровождается психологическим стрессом «ожидания» у пациентки.

Всё вышеизложенное мотивирует к поиску современных авангардных методов диагностики, лишённых отягчающих сопровождающих факторов [2–4].

Метод лазерной конверсионной спектроскопии (ЛКС) — это метод экспресс-анализа тканей (морфометрические особенности, функциональное состояние и структурированность тканей, их метаболизм) и органических веществ и основан на явлении упругого и неупругого рассеяния оптического излучения на молекулах, например, биологических субстратов (рамановское рассеивание и нетепловое свечение, люминесценция вещества (ткани), происходящая после поглощения им энергии возбуждения света). Технология лазерно-конверсионной диагностики (ЛКД) основана на регистрации спектров раман- и/или люминесцентного свечения [5].

Оптические методы привлекают внимание вследствие их информативности, неинвазивности, высокой чувствительности и специфичности. Разработанные в последние годы программно-аппаратные комплексы обладают спектральным разрешением в пределах 1Å, что в 60–80 раз выше существующих отечественных и зарубежных аналогов, а также в 10^3 – 10^4 раз чувствительнее ранее использованных методик. Это позволяет проводить высокоточный экспресс-анализ веществ и биологических объектов (клеток, тканей, биологических жидкостей) в норме и при патологии течение 1–10 с. В клинической практике — это экспресс-диагностика, выбор средств медикаментозной поддержки, мониторинг, оценка эффективности лечения и реабилитации больных с заболеваниями микробной и опухолевой этиологии [6].

Проведённые до настоящего времени экспериментальные и клинические исследования с использованием ЛКД-технологии позволили выполнять [4, 5]:

- индикацию клеточной пролиферативной активности эндометрия;
- оценку интенсивности микроциркуляции;
- оценку интенсивности аэробного и анаэробного метаболизма (соответствие специфичности спектра аэробному или анаэробному типу метаболизма);
- оценку морфометрической и функциональной структурированности — соответствие нормальных и изменённых тканей дню менструального цикла, мониторинг их клеточных и тканевых изменений;
- оценку эффективности лечения, его мониторинг, определение сроков реабилитации пациентки.

Эти исследования, применительно к гинекологии, проводили ранее на аппаратно-программном комплексе (АПК) ИнСпектр М в основном при заболеваниях и процессах микробной этиологии. Исследования по экспресс-диагностике гиперпластических и неопластических процессов, мониторингу их течения и лечения, составлению базы данных спектральных характеристик и их особенностей для различных новообразований к моменту настоящего исследования не разрабатывались. Особенно важно проводить исследование эндометрия у женщин в перименопаузе, так как в этот период они составляют группу высокого риска в отношении онкологических заболеваний.

В связи с этим целью настоящего исследования явилось определение диапазона применения метода ЛКД (раман-флуоресцентной составляющей) для индикации различных форм патологии эндометрия у женщин в перименопаузе.

Задачи исследования:

- изучить особенности структуры эндометрия у женщин в физиологической перименопаузе и его спектральные характеристики в норме и при патологии;
- выявить особенности спектральной картины слизистой оболочки матки у женщин при патологическом состоянии эндометрия с потенциальной онкологической трансформацией;
- оценить клиническую целесообразность применения разработанных медицинских технологий.

Материал и методы исследования

ЛКД-исследования проводили на АПК ИнСпектр М (рис. 1) с возможностью исследования тканей эндометрия, матки и передней брюшной стенки как интракорпорально (с помощью волоконно-оптического световода), так и экстракорпорально (биопсийный материал). Всего было обследовано 50 женщин с различными формами патологии матки и эндометрия в перименопаузе.

Аппаратно-программное решение АПК позволяло автоматически проводить регистрацию спектров исследуемых тканей и их спектральную обработку.

Систематизированные результаты представлены в виде рисунков и аналитических характеристик специфики спектральных данных различных указанных выше тканей. Время регистрации одного спектра составило 10–30 с.



Рис. 1. Аппаратно-программный комплекс ИнСпектр М.

Результаты и обсуждение

Выявлены следующие особенности спектров раковой и интактной тканей:

- Форма люминесцентной кривой исследуемой ткани говорит о её состоянии — норма («двугорбость») или рак («одногогорбость») / куполообразная форма. Степень выраженности формы (спектральные и энергетические характеристики) может варьировать. Кроме того, у интактной ткани пики люминесценции постоянны — имеется пик на 565 нм и пик на 595 нм, а полуширина «горбов» имеет определённую величину.
- Форма люминесценции в зоне опухолевой ткани может также быть «двугорбой», что означает, что для исследования выбрана точка, соответствующая здоровой ткани среди опухолевой. Поэтому для получения точных данных важно провести исследование в нескольких точках.
- Различные пики, ширина, форма «одногогорбой» люминесценции указывают на ряд факторов, повлиявших на развитие опухоли. К ним относятся возраст опухоли, характер развития, скорость распространения и т. д.

Кроме разработки онлайн-диагностики, алгоритм, по которому производится определение опухолевой ткани и постановка диагноза, основан на предварительной систематизации и анализе ранее полученных спектров от различных тканей (анализировались спектры верифицированных гистологически гиперплазий, доброкачественных и злокачественных новообразований и сравнивались со спектрами интактных тканей, что существенно повышает точность, чувствительность и специфичность медицинской технологии).

На рис. 2–6 приведены раман-люминесцентные спектры интактных, гиперплазированных и опухолевых (раковых) тканей органов малого таза у женщин.

Спектры доброкачественных опухолей (ангиомиолипому передней брюшной стенки) у женщин в перименопаузе характеризуются куполообразной «одногогорбой» формой люминесценции (см. рис. 2–6), степень выраженности которой может варьировать в зависимости от ткани и точки, в которой записываются спектры.

Максимумы спектров люминесценции обнаруживаются в области длин волн 585–605 нм.

Спектры злокачественных опухолей (см. рис. 6) отличаются друг от друга по форме люминесценции и также, как и доброкачественные опухоли, имеют преимущественно «одногогорбый» куполообразный профиль. Максимумы люминесценции варьируют около 585–635 нм, смещаясь относительно максимумов спектров люминесценции сохранной ткани влево или вправо. Возможно, что это зависит от гистологического типа рака и степени клеточной дифференцировки. В спектрах злокачественных опухолей зачастую встречаются множественные рамановские пики на фоне спектров люминесценции, спектральная интенсивность и количество которых характеризует, по-видимому, специфичность опухоли и интенсивность её роста.

Спектры раковой ткани иногда имеют слабовыраженную «двугорбую» форму люминесценции, сходную с люминесценцией сохранной ткани почки. Это свидетельствует о том, что при записи спектра лазерный пучок попал на участок относительно здоровых

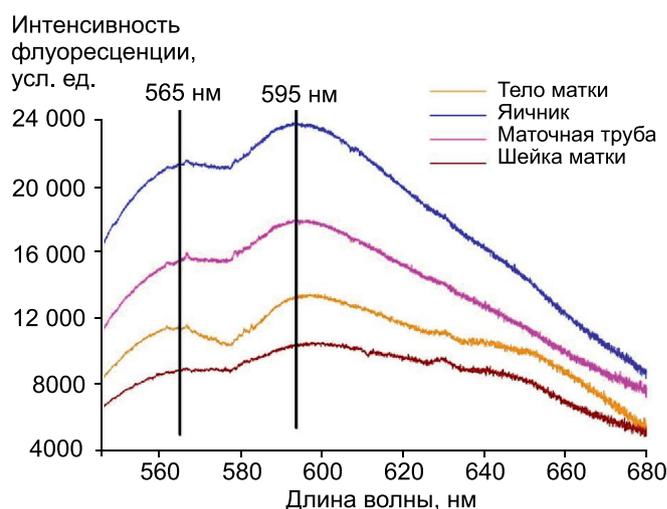


Рис. 2. Спектры интактных тканей — тела матки, яичника, маточной трубы и шейки матки.

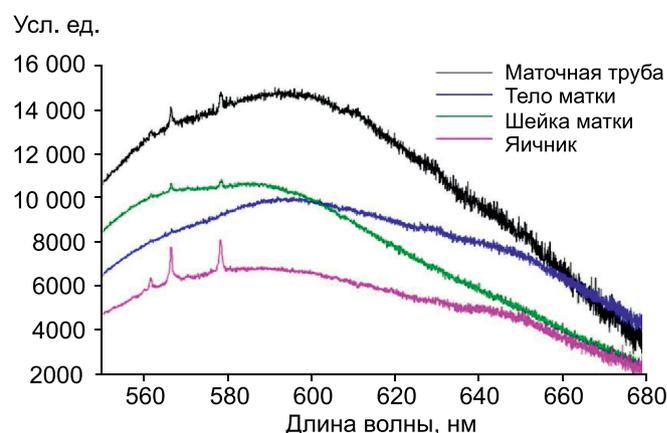


Рис. 3. Спектры раковых тканей — тела матки, яичника, маточной трубы и шейки матки.

Участки гиперплазии эндометрия характеризуются кратным увеличением мощности флуоресценции эндометрия при незначительном сдвиге пика спектра по сравнению с интактной тканью («одногогорбые» спектры с низкой интенсивностью).

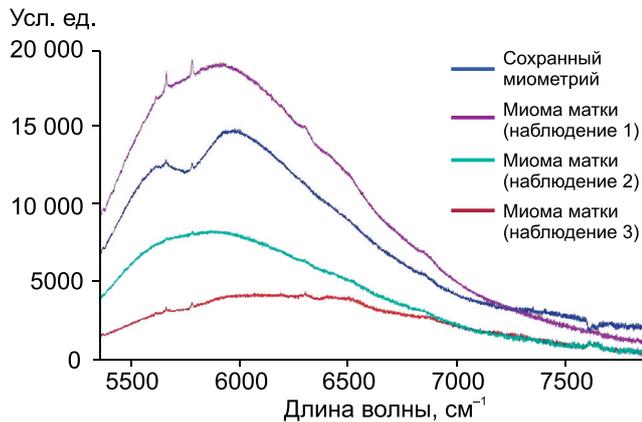


Рис. 4. Спектры сохранной ткани миометрия и нескольких миом матки.

Спектр флуоресценции сохранной ткани миометрия имеет «двугорбый» вид с точками локальных максимумов 760 и 780 нм (~ 5600 и 5900 см^{-1}). Полуширина 1-го пика — 13 нм, 2-го — 11 нм.

Миома матки (наблюдение 1) — спектр имеет «одногоорбый» вид, с максимумом в точке 780 нм (~ 5900 см^{-1}) с единичными рамановскими линиями. Полуширина пика — 30 нм. Сдвиг относительно сохранной ткани миометрия вправо — 20 нм.

Миома матки (наблюдение 2) — спектр имеет «одногоорбый» вид, максимум в точке 772 нм. Полуширина пика ~ 35 нм. Сдвиг относительно сохранной ткани вправо ~ 8 нм.

Миома матки (наблюдение 3) — спектр имеет «одногоорбый» вид, максимум в точке 794 нм, полуширина пика 30 нм. Сдвиг относительно сохранной ткани вправо ~ 30 нм.

клеточных структур. Учитывая, что опухолевая ткань не всегда имеет однородное строение и может содержать в себе «здоровые» клеточные структуры, в том числе сосудистые компоненты и примеси крови, невидимые при макроскопическом осмотре, такие спектры должны встречаться.

Спектры сохранных тканей (см. рис. 7) характеризуются «двугорбой» или «трёхгорбой» формой люминесценции (во всех исследованных тканях это неспецифический индикатор отсутствия патологии), независимо от ткани и точки, в которой записан спектр эндометрия. Локальные максимумы спектров люминесценции обнаруживаются в следующих диапазонах длин волн: 560–570 нм, 590–595 нм, 615–620 нм. Рамановские линии в спектрах сохранных тканей отсутствуют.

Заключение

Полученные результаты предполагают, что в зависимости от гистологического типа опухоли (все ткани верифицированы гистологически) и степени её дифференцировки в нормированных раман-люминесцентных спектрах определяют и сравнивают между собой следующие показатели: форму люминесценции, её полуширину, положение и интенсивность; положение и относительную интенсивность рамановских линий; сдвиги максимумов люминесценции относительно спектров сохранных тканей. Различия в спектрограммах однотипных тканей минимальны. Основываясь на этом, можно полагаться на программную методику, которая позволит отличать опухолевые ткани от сохранных на основе создания базы данных спектральных характеристик различных тканей. В дальнейшем планируется

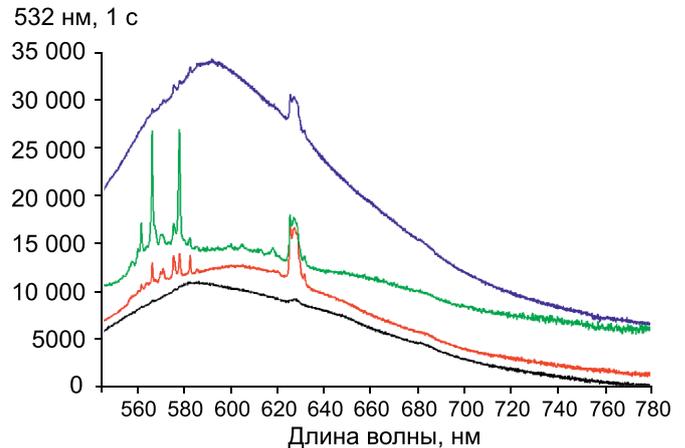


Рис. 5. Спектры ангиомиолипом тканей.

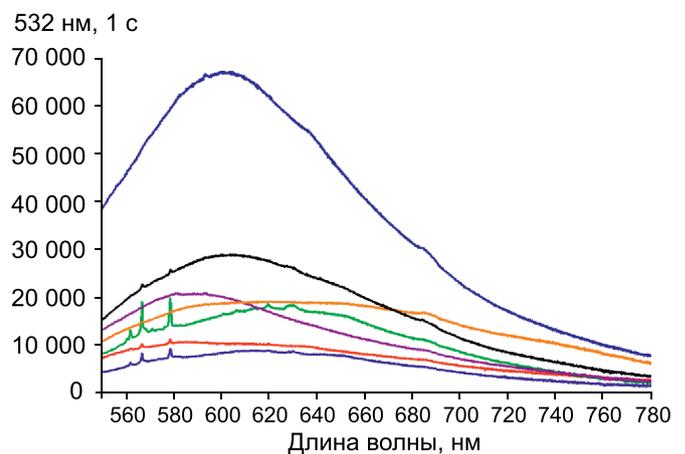


Рис. 6. Спектральные характеристики раковых тканей матки.

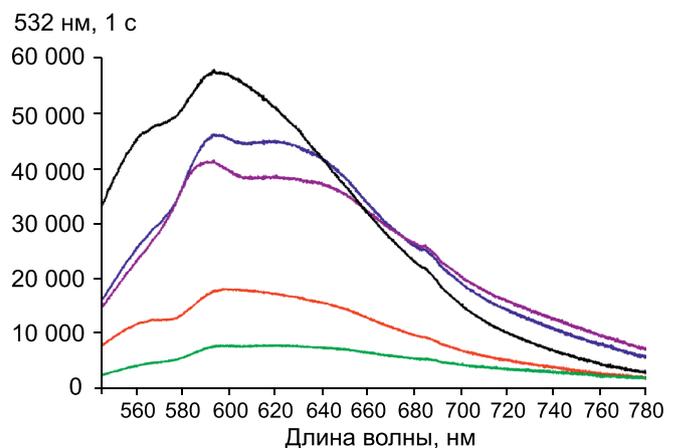


Рис. 7. Спектры сохранных тканей матки при опухолевой патологии.

усовершенствование предлагаемых ЛКД- (раман-флуоресцентных) технологий, позволяющих создать более широкую базу данных различных патологических процессов у женщин в перименопаузе с целью ранней и своевременной диагностики, лечения и прогнозирования течения гиперпластических и неопластических заболеваний у женщин указанной группы.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Давыдов М.И., Аксель Е.М., ред. Злокачественные новообразования в России и странах СНГ в 2006 году. *Вестник Российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина РАМН*. 2008; 19 (2) (прил.1).
2. Анойко Е.А., Гузеева Е.А. Значимость морфологического и иммуногистохимического исследований в диагностике опухолей почек. *Бюллетень медицинских Интернет-конференций* (ISSN 2224-6150). 2013; 3 (2): 263-4.
3. Завалишина Л.Э. *Молекулярно-биологические факторы инвазивного роста и метастазирования рака при морфологическом исследовании*: Дис. ... д-ра мед. наук. М.; 2006.
4. Александров М.Т., Зуев В.М., Кукушкин В.И., Карселадзе А.И., Ищенко А.И., Джибладзе Т.А. и др. Исследование спектральных характеристик органов малого таза у женщин и их клиническое значение. *Онкогинекология*. 2013; (3): 61-7.
5. Александров М.Т. *Лазерная клиническая биофотометрия*. М.: Техносфера; 2008.
6. Александров М.Т., Нестерова М.В., Пашков Е.П., Морозова О.А. Метод флуоресцентной диагностики — метод индикации микрофлоры человека в норме и при патологии. *ЖМЭИ*. 2001; (3): 63-6.

REFERENCES

1. Davydov M.I., Aksel' E.M., eds. Malignant neoplasms in Russia and the CIS countries in 2006. *Vestnik Rossiyskogo Onkologicheskogo Nauchnogo Tsentra im. N.N. Blokhina RAMN*. 2008; 19 (2) (Annex 1). (in Russian)
2. Anoyko E.A., Guzeyeva E.A. The significance of morphological and immunohistochemical studies in the diagnosis of renal tumors. *Byulleten' Meditsinskikh Internet-konferentsiy*. 2013; 3 (2): 263-4. (in Russian)
3. Zavalishina L.E. *Molecular Biological Factors of Invasive Growth and Metastasis of Cancer During Morphological Study: Diss.* Moscow; 2006. (in Russian)
4. Aleksandrov M.T., Zuyev V.M., Kukushkin V.I., Karseladze A.I., Ishchenko A.I., Dzhibladze T.A. et al. The study of the spectral characteristics of the pelvic organs in women and their clinical significance. *Onkoginekologiya*. 2013; (3): 61-7. (in Russian)
5. Aleksandrov M.T. *Laser Clinical Biophotometry [Lazernaya klinicheskaya biofotometriya]*. Moscow: Tekhnosfera; 2008. (in Russian)
6. Aleksandrov M.T., Nesterova M.V., Pashkov E.P., Morozova O.A. The method of fluorescent diagnostics is a method of indication of human microflora in health and pathology. *Zhurnal Mikrobiologii, Epidemiologii i Immunobiologii*. 2001; (3): 63-6. (in Russian)

Поступила 12.02.2019

Принята к печати 25.03.2019