

Т.П. Якимова, Г.С. Єфимова

Інститут медичної радіології
ім. С.П. Григор'єва
АМН України,
м. Харків

Патоморфоз променевого цистититу при радіотерапії раку матки

Pathomorphism of radiation cystitis at radiotherapy
for uterine cervix cancer

Цель работы: Охарактеризовать патоморфоз лучевых циститов, возникающих при лучевой терапии рака шейки и тела матки и оценить эффективность его лечения препаратом «Липохромин-350».

Материалы и методы: У 40 больных раком шейки и тела матки в процессе проведения лучевой терапии изучен лучевой патоморфоз циститов и оценена эффективность их лечения липохромин-350.

Результаты: У 53 % больных раком матки в процессе лучевого лечения развивается лучевой цистит с умеренным повреждением эпителия и более выраженным повреждением стромы. Использование препарата «Липохромин-350» существенно не влияет на лучевой патоморфоз циститов, но в некоторой степени уменьшает лучевое повреждение стромы, предотвращая фибриноидный некроз её и сосудов.

Выводы: Использование липохромин-350 для лечения лучевых циститов предотвращает некротические изменения стромы слизистой мочевого пузыря.

Ключевые слова: рак шейки и тела матки, лучевое лечение, патоморфоз лучевого цистита, лечение, липохромин-350.

Objective: To characterize the pathomorphism of radiation cystitis which develops at radiotherapy for uterine cervix and body cancer and to evaluate the efficacy of its treatment with Lipochromin-350.

Material and Methods: Radiation pathomorphism of cystitis was studied in 40 patients with cancer of the cervix and body of the uterus after radiotherapy. The treatment of the patients with the use of Lipochromin-350 was evaluated.

Results: Radiation cystitis with moderate damage of the epithelium and marked injury of the stroma developed during radiotherapy in 53% of patients with uterine cancer. Administration of Lipochromin-350 did not influence considerably the radiation pathomorphism of cystitis but diminished radiation injury of the stroma preventing fibrinoid necrosis of the stroma and its vessels.

Conclusion: The use of Lipochromin-350 in treatment of radiation cystitis prevents necrotic changes in the stroma of the urinary bladder.

Key words: cancer of the uterine body and cervix, radiotherapy, pathomorphism of radiation cystitis, treatment with Lipochromin-350.

Променева терапія (ПТ) злоякісних пухлин більшості локалізацій — один із основних методів лікування в онкологічній практиці. За даними різних авторів, її застосовують у 70–90 % хворих з наявністю раку геніталій [1, 2]. У хворих з місцевопоширеним раком шийки матки (РШМ) радіотерапія є єдиним методом лікування, який не має альтернативи. Але використання цього методу супроводжується, як правило, розвитком променевих ушкоджень суміжних органів та тканин, насамперед у вигляді радіоепітелітів. Найважливіше клінічне значення мають променеві реакції слизової оболонки сечового міхура з вираженим суб'єктивним характером, часто на фоні існуючого раніше хронічного запального процесу [3]. Встановлено, що у 8,4 % хворих на рак шийки матки, які вперше звернулися до лікаря, вже є патологічні зміни у стінці сечового міхура [3]. Поява і наростання симптомів променевого циститу на фоні променевої терапії є причиною для переривання курсу лікування, що пролонгує його час та негативно позначається на безпосередніх результатах.

За даними ряду авторів [4, 5] у 100 % хворих, які одержали курс поєднаної променевої терапії (ППТ) з приводу РШМ, мають місце й візуальні прояви променево-

го циститу, які виявляють при цистоскопії.

Вивченню променевого патоморфозу та морфологічних змін у слизовій оболонці сечового міхура при дії променевого фактора присвячено обмежену кількість праць [5, 6].

Метою нашого дослідження стало вивчення променевого патоморфозу слизової оболонки сечового міхура у хворих на рак тіла матки (РТМ) та РШМ під впливом променевої терапії і радіопротектора ліпохроміну.

Методика дослідження

Клініко-морфологічне дослідження проведено у 40 пацієнток — 20 хворих на РШМ та 20 — на РТМ, які отримали поєднану або комбіновану променеву терапію.

Основну групу склали 20 хворих віком від 30 до 72 років, яким проводили корекцію променевої реакції з боку сечового міхура препаратом «Ліпохромін-350» у вигляді інстиляцій. Масляний розчин препарату в кількості 30 мл у суміші з 10 мл 5%-ного розчину новокаїну вводили катетером всередину сечового міхура. Хворим рекомендували якомога довше утримувати розчин. На курс лікування використовували 10–12 інстиляцій щоденно, в залежності від клінічної ситуації. Результати лікування оцінювали на підставі суб'єктивних даних та клінічних проявів до та після променевого лікування, даних лабораторного аналізу сечі, гістологічного дослідження слизової оболонки сечового міхура.

У контрольну групу увійшли 20 жінок з такими ж нозологічними формами захворювання, віком, стадією, гістологічною формою пухлини та супутньою патологією, як і в основній групі. Цим хворим превентивне лікування променевих циститів проводили традиційними засобами: нирковий чай, препарати нітрофуранів, норфлоксацин, дієта з великим об'ємом рідини.

Клінічну стадію у відповідності до міжнародної класифікації 5-го видання (1997) у хворих на рак шийки матки оцінювали як ІІВ та ІІІВ. Найпоширенішою гістологічною формою був плоскоклітинний незроговілий рак, рідше зустрічався зроговілий. У хворих на рак тіла матки переважали І та ІІ стадії процесу. Гістологічною формою пухлин у більшості хворих на рак ендометрія була аденокарцинома високого та помірного ступенів диференціювання.

Хворим на рак шийки матки проводили поєднану променеву терапію за традиційними схемами. Спочатку опромінювали весь малий таз з 2 зустрічних відкритих полів розмірами 18x18 см з разовою осередковою дозою (РОД) 2 Гр 5 разів на тиждень до сумарної осередкової дози (СОД) 8 Гр. Потім сеанси дистанційної терапії чергували з сеансами внутріпорожнинного опромінювання. На цьому етапі дистанційну променеву терапію здійснювали з 4 полів з похилою орієнтацією відносно середньої лінії тіла з РОД 2 Гр із центром у точці В. Внутріпорожнинну променеву терапію проводили на апараті АГАТ-В у режимі 2–3 фракції на тиждень. У точці А РОД становила 5 Гр, СОД — 50 Гр. Від усього курсу поєднаного променевого лікування СОД на точку А складала 80–85 Гр, на точку В — 56–58 Гр. Хворі на рак тіла матки одержували післяопераційний курс дистанційної променевої терапії. Опромінювання здійснювали щодня методом дрібного фракціонування дози з РОД 2 Гр, спочатку з 2 зустрічних полів до СОД 18 Гр, потім з 4 з орієнтацією полів паралельно середній осі тіла. Опромінювання проводили до СОД 40 Гр у точках А і В. З метою вивчення променевого патоморфозу при цистоскопії шляхом прицільної біопсії брали шматочки слизової оболонки для гістологічного дослідження.

При такому дослідженні звертали увагу на стан епітелію, судин, основної речовини та волокон сполучної тканини, клітинні імунні реакції, присутність запального інфільтрату. Аби виявити ознаки uszkodження основної речовини еластичних та колагенових волокон, використовували забарвлення гістологічних препаратів за методом Вейгерта та Рітера-Олесона. Для визначення хронічних змін у сечовому міхурі, структурної перебудови та фіброзу вдавалися до методу Ван-Гізона, препарати забарвлювали гематоксиліном та еозинном.

Результати та їх обговорення

При спостереженні за хворими виявили, що у 53 % з них у процесі променевої терапії розвинулися явища променевого циститу, що проявлялися суб'єктивними та об'єктивними ознаками: болісним частим сечовипусканням, ріжучими болями у кінці сечовипускання. У сечі окремих хворих з'явився гнійно-кров'янистий осад, білок, десквамований дистрофічно змінений епітелій сечовивідних шляхів.

Гістологічне дослідження стінки сечового міхура у хворих на рак тіла та шийки матки до променевого впливу показало у 6 хворих (15 %) присутність змін, у 5 — характерних для хронічного циститу, що може бути зумовлено основним захворю-

ванням у зв'язку з порушенням кровопостачання та токсичними впливами пухлин.

При морфологічному дослідженні встановлено, що у одних хворих має місце стоншення слизової оболонки сечового міхура з явищами слабо вираженої проліферації епітелію в окремих ділянках, у інших — при хронічному циститі з атрофією слизової оболонки — гнізда фон-Брунна, накопичення клітин покривного епітелію та зміщення їх до підслизового шару (рис. 1). Під епітеліальним шаром виявлялася слабо виражена інфільтрація стромі плазмocyтaми, навколо судин — лімфоїдно-плазмocyтaнна переваскулярна інфільтрація, що свідчить про хронічний васкуліт (рис. 2). Водночас спостерігали перебудову слизової оболонки з ділянками фіброзу.

У процесі променевого лікування у всіх хворих на хронічний цистит виникали загострення запального процесу, про що свідчила поява помірної інфільтрації слизової оболонки сечового міхура та стінок судин нейтрофільними гранулоцитами, скупчення їх у просвітках судин, мукоїдний набряк стромі та поява лаброцитів у місцях набряку. При аналізі морфологічної структури стінки сечового міхура після променевої терапії виявлено різні зміни — від атрофічних до гіпертрофічних, що може бути пов'язано з вихідним станом слизової оболонки. Так, в одних випадках після променевої терапії вона була стоншеною, а підслизовий шар слабо фіброзованим. У її стромі виявлялося збільшення кількості лімфоїдних та плазматичних клітин, проліферація фібробластів. У поодиноких випадках у стінці сечового міхура знаходили невеликі осередки просочування плазмою стромі підслизового шару, фібриноїдний набряк у стінках дрібних артерій та фібриноїдний некроз стромі, що є ознакою променевого uszkodження (рис. 3). В інших випадках ми спостерігали гіпертрофічно змінений покрив слизової оболонки із стовщенням шару перехідного епітелію та сосочковим розростанням покривного епітелію; у підслизовому шарі спостерігали більш виражене фіброзування та проліферацію фібробластів (рис. 4); у стромі слизової оболонки — значну інфільтрацію імунокомпетентними клітинами, помірно виражений васкуліт з облітерацією дрібних артерій. У поодиноких випадках просвітки судин були затромбовані (рис. 5), м'язовий шар слабо змінений; деякі м'язові волокна гомогенізовані з наявністю в них нейтральних ГАГ.

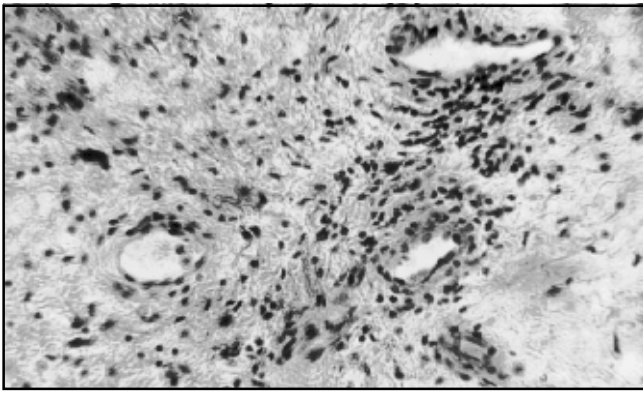


Рис. 1 — Стінка сечового міхура при хронічному циститі до променевого лікування. Проліферація фібробластів; осередкове скупчення лімфоцитів у стромі і навколо судин. Забарвлення гематоксилін-еозином, $\times 160$

Fig. 1 — The wall of the bladder in chronic cystitis before radiotherapy. Proliferation of fibroblasts; focal accumulation of lymphocytes in the stroma and around the vessels. Staining: hematoxylin-eosin, $\times 160$

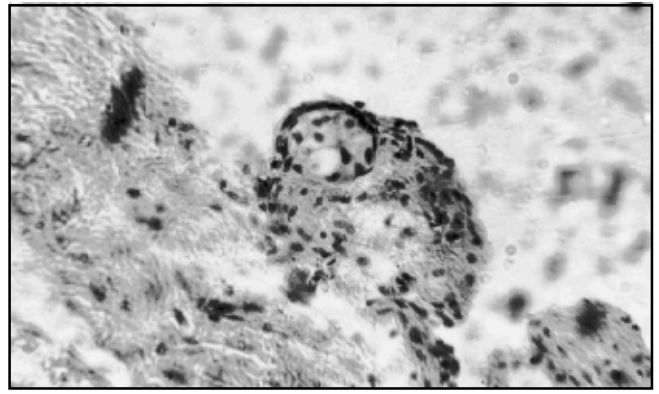


Рис. 2 — Хронічний цистит. Часткова десквамація слизової оболонки. Вогнища фон-Брунна — скупчення клітин покривного епітелію і зміщення їх у підслизову смугу. Строма крихка, розріджена. Забарвлення гематоксилін-еозином, $\times 280$

Fig. 2 — Chronic cystitis. Partial desquamation of the mucous membrane. Foci of von-Brunn, grouping of cells of external epithelium and their dislocation to the submucous area. The stroma is loose, rarefied. Staining: hematoxylin-eosin, $\times 280$

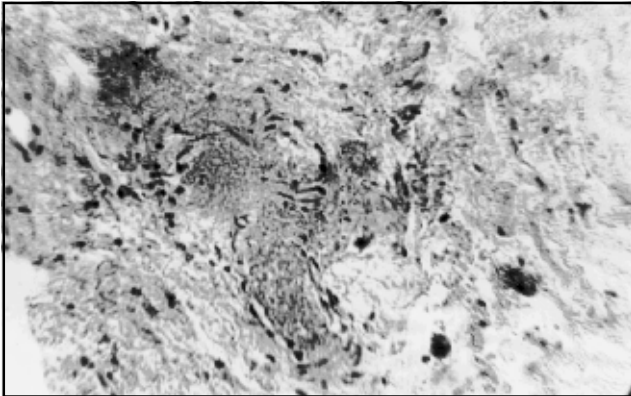


Рис. 3 — Стінка сечового міхура при променевому циститі. Фібриноїдний некроз стромы сечового міхура, її набряк, десквамація перехідного епітелію. Наявність лейкоцитів у місцях набряку. Забарвлення гематоксилін-еозином, $\times 160$

Fig. 3 — The wall of the urinary bladder in radiation cystitis. Fibrinoid necrosis of the stroma, edema and plasmatic saturation of the stroma, desquamation of the transitional epithelium. Leucocytes in the areas of edema. Stained: hematoxylin-eosin, $\times 160$

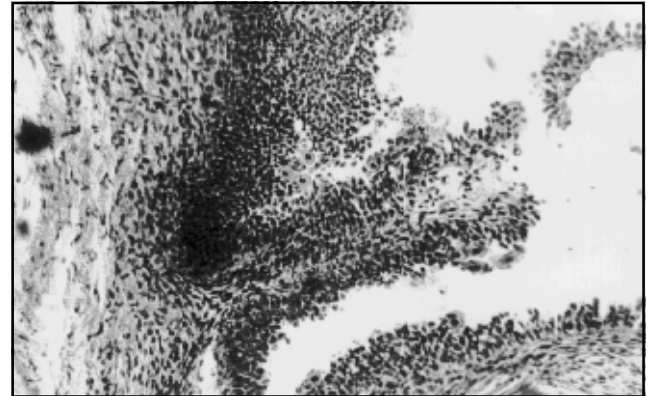


Рис. 4 — Стінка сечового міхура після променевої терапії і традиційного лікування. Хронічний гіпертрофічний папіломатозний цистит. У підслизовому шарі значно виражений фіброз. Забарвлення гематоксилін-еозином, $\times 160$

Fig. 4 — The wall of the urinary bladder after radiotherapy and traditional treatment. Chronic hypertrophic papillomatous cystitis. Marked fibrosis in the submucous layer. Stained: hematoxylin-eosin, $\times 160$

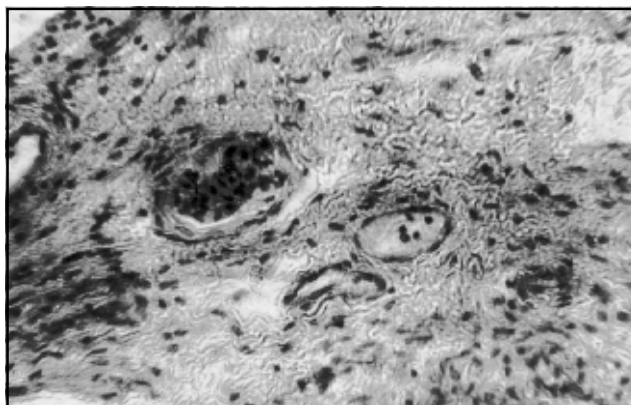


Рис. 5 — Променевий цистит після традиційного лікування. Десквамація слизової оболонки, набряк та плазматичне просочування стромы, проліферація фібробластів, розрив еластичних волокон, стенозуючий тромб у судині. Забарвлення гематоксилін-еозином, $\times 160$

Fig. 5 — Radiation cystitis after traditional treatment. Desquamation of the mucous membrane, edema and plasmatic saturation of the stroma, proliferation of fibroblasts, rupture of elastic fibers, stenosing thrombus in the vessel. Stained: hematoxylin-eosin, $\times 160$

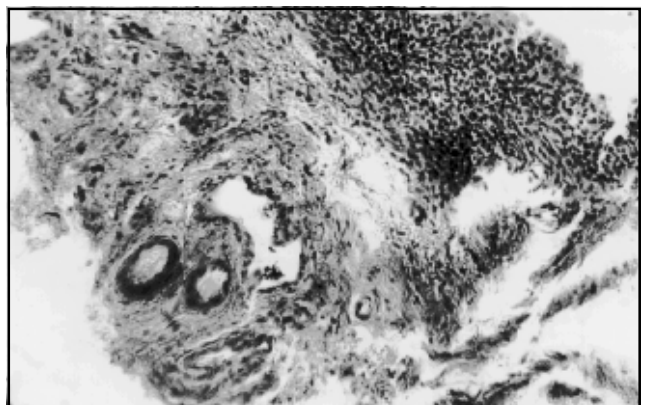


Рис. 6 — Променевий цистит при лікуванні препаратом «Ліпохромін-350». Гіпертрофія епітелію слизової оболонки, слабо виражений набряк стромы, проліферація фібробластів, плазматичне просочування стінок судин. Забарвлення гематоксилін-еозином, $\times 80$

Fig. 6 — Radiation cystitis at administration of Lipochromin-350. Hypertrophy of the epithelium of the mucous membrane, slight edema of the stroma, proliferation of fibroblasts, plasmatic penetration of the vascular walls. Stained: hematoxylin-eosin, $\times 80$

При дослідженні біоптатів сечового міхура у ділянці шийки у хворих, які одержали променеве лікування на фоні використання препарату «Ліпохромін-350», також спостерігаються зміни у всіх структурах слизової оболонки сечового міхура, що подекуди має нормальний, місцями — гіпертрофований вигляд. Зразу під епітелієм виявлялася помірна інфільтрація субепітеліального шару імункомпетентними клітинами з подальшою атрофією та стоншенням слизової оболонки. Використання ліпохроміну-350 на фоні променевої терапії не вносить суттєвих змін у патоморфоз променевого циститу, але деякою мірою зменшує ступінь ураження судин та строми, в результаті чого не виникає фібриноїдного некрозу сполучної тканини. Як завжди, від променевого uszkodження найбільше потерпають судини.

Базальна мембрана судин розширена, розволокнена. Судини слизової оболонки також розширені, повнокровні, їх стінки інфільтровані лімфоїдними та плазматичними клітинами, що свідчить про васкуліт. Ендотелій судин в одних місцях набряклий, в інших десквамований, що є проявом дистрофічних та альтеративних змін. У самих стінках судин виявляються явища плазматичного просочування (рис. 6).

М'язові волокна стінки сечового міхура слабо гомогенізовані, з накопиченням у них невеликої кількості нейтральних мукполісахаридів (НМПС). У стромі сечового міхура та навколо дрібних судин також виявляється плазматичне просочування сполучної тканини з появою метахромазії і накопиченням помірної кількості кислих глікозаміногліканів. Виявлені зміни структури стінки сечового міхура після променевої терапії на фоні використання радіопротектора ліпохроміну-350 і без нього свідчать про помірне променеве ураження епітеліального покриву та більш значну радіоушкодженість судинного компонента і строми, що, як відомо, відіграє основну роль у генезі променевих ушкоджень.

Дослідження стінки сечового міхура у деяких хворих через 1 рік після проведення променевої терапії показало, що його слизова оболонка стоншена, атрофічна. Однак процеси перебудови не закінчилися, про що свідчить інфільтрація строми лімфоїдними та плазматичними клітинами, а епітеліального шару — нейтрофільними гранулоцитами, що є ознакою інфекційного ускладнення та хронічного перебігу процесу.

Використання променевого лікування у хворих на рак матки приводить спочатку до проліферації і гіпертрофії епітеліального шару. Але ушкодження колагенових і еластичних волокон строми та основної речовини сполучної тканини, виниклий васкуліт та імунні клітинні реакції, проліферація фібробластів призводять до осередкового фіброзування строми, порушення трофіки у тканинах стінки з наступною атрофією та стоншенням слизової оболонки.

Використання препарату «Ліпохромін-350» на фоні променевої терапії раку матки не вносить суттєвих змін у променевиї патоморфоз циститу, хоч деякою мірою зменшує ступінь ураження судин і строми, в результаті чого в цій групі досліджень не виявлено фібриноїдного некрозу сполучної тканини.

Висновки

1. Променева терапія сприяє розвитку променевого циститу різного ступеня вираженості у 53% хворих на рак матки. Клінічні прояви виражені більш за морфологічні.

2. Променева терапія загострює та обтяжує патоморфоз хронічного циститу, який мав місце у хворих на рак матки до променевої терапії.

3. Препарат «Ліпохромін-350» сприяє деякому зменшенню ураження судин та сполучнотканинної строми сечового міхура під час променевої терапії.

4. Через 1 рік після променевої терапії перебудова структури сечового міхура та хронічні запальні процеси в ньому зберігаються і періодично загострюються.

Література

1. Бохман Я.В. *Руководство по онкологии*. — Л.: Медицина, 1989. — 205 с.
2. Павлов А.С., Костромина А.Н. *Рак шейки матки (лучевая терапия)*. — М.: Медицина, 1983. — 158 с.
3. Кан Д.В., Пронин В.И. *Урологические осложнения при лечении онкологических заболеваний органов таза*. — М.: Медицина, 1988. — 243 с.
4. Бардычев М.С., Цыб А.Ф. *Местные лучевые повреждения*. — М.: Медицина, 1985. — 240 с.
5. Иваницкая В.И., Кисличенко В.А., Геринштейн И.Г. и др. *Осложнения лучевой терапии у онкологических больных*. — К.: Здоров'я, 1989. — 182 с.
6. Семикоз М.Г. // *Архив клин. и эксперимент. мед.* — 1988. — Т. 7, № 2. — С. 212–221.

Дата надходження: 26.01.2001.

Адреса для листування:
Єфимова Галина Степанівна,
ІМР ім. С.П. Григор'єва АМНУ, вул. Пушкінська, 82,
Харків, 61024, Україна