

## КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ПАРАЛЛЕЛИ ЦЕРВИКАЛЬНЫХ ИНТРАЭПИТЕЛИАЛЬНЫХ НЕОПЛАЗИЙ ШЕЙКИ МАТКИ

ЛЕСНИЧАЯ О.В.,\* СЕМЕНОВ Д.М.,\* КРЫЛОВ Ю.В.\*\*

*УО «Витебский государственный медицинский университет»\*,  
Витебское областное клиническое патологоанатомическое бюро\*\**

**Резюме.** Статья посвящена изучению морфологических изменений слизистой шейки матки у женщин репродуктивного возраста инфицированных вирусом папилломы человека. В статье представлен анализ морфологических изменений слизистой шейки матки при различных клинических вариантах папилломавирусной инфекции. Сформулированы прогностические критерии определяющие течение патологического процесса. Намечены пути повышения эффективности гистологического скрининга в профилактике рака шейки матки.

**Ключевые слова:** вирус папилломы человека, цервикальная интраэпителиальная неоплазия, рак шейки матки, профилактика.

**Abstract.** Article is devoted to studying of morphological changes in mucous membrane of the uterus neck at women of reproductive age with human papillomavirus infection. In the article there is the analysis of morphological changes of the mucous membrane of uterus neck at various clinical variants of human papillomavirus infection. There were formulated criteria defining a current of pathological process. The ways of histologic screening efficiency increase to preventive maintenance of the cancer of the uterus neck were planned.

**Keywords:** human papillomavirus, cervical intraepithelial neoplasia, cervical cancer, preventive maintenance.

**Адрес для корреспонденции:** Республика Беларусь, 210023, г. Витебск, пр-т Фрунзе, 27, Витебский государственный медицинский университет, р. тел. 22-41-82, д.тел. 63-58-61, моб. +375-29-511-45-28. – Лесничая О.В.

Многочисленными эпидемиологическими и молекулярно-биологическими исследованиями установлено, что важнейшим фактором канцерогенеза шейки матки является инфицирование женщин вирусом папилломы человека (ВПЧ) [1].

Рак шейки матки (РШМ) занимает второе место в мире среди злокачественных опухолей репродуктивных органов у женщин и уступает только раку молочной железы. Ежегодно диагностируется около 470 тыс. новых случаев РШМ, что составляет 14,2% от всех злокачественных новообразований у женщин [2].

Рак шейки матки является значимой проблемой для здравоохранения Республики Беларусь. По данным Белорусского канцер – регистра, в республике наблюдается выраженный рост заболеваемости раком шейки матки с 14,2 в 1992 году до 16,6 в 2004 году на 100 тыс. женского населения. Несмотря на эффективный арсенал хирургических, лучевых и химиотерапевтических средств для лечения фоновых и предраковых заболеваний шейки матки, смертность от злокачественных опухолей половых органов у женщин остается высокой. Одногодичная летальность с момента установления диагноза при раке шейки матки составляет 16,3% [3].

Сформировавшиеся в последние годы тенденции в лечении недостаточно эффективны, порой агрессивны, нередко приводят к отдаленным осложнениям, что диктует необходимость разработки эффективной системы прогнозирования течения заболевания.

Улучшение результатов лечения злокачественных новообразований достижимо при условии раннего их выявления. Одним из путей в этом направлении может быть определение прогностических критериев течения инфекционного процесса на основании морфологических изменений.

Цель исследования дать морфологическую характеристику процессов клеточного обновления при плоскоклеточных интраэпителиальных поражениях (ПИП) шейки матки для прогнозирования их течения, унификации диагностики и оптимизации терапии.

### **Методы**

В работе представлены результаты обследования 43 пациентки в возрасте 23 - 35 лет, находящихся на диспансерном наблюдении в городской женской консультации Родильного дома № 2 г. Витебска, с выявленными и морфологически верифицированными плоскоклеточными интраэпителиальными поражениями шейки матки.

Группу контроля составили 10 здоровых женщин репродуктивного возраста, обратившихся на прием перед планированием беременности или контрацепции, у которых при цитологическом исследовании соскоба, взятого из зоны стыка многослойного плоского и цилиндрического эпителиев шейки матки, был заподозрен хронический цервицит (неопределенное цитологическое заключение по A.StafI., M.D.Wilbanks, 1991), однако при проведении гистологического исследования цервикобиоптатов патологии покровного эпителия и стромы шейки матки выявлено не было.

Основой для анализа плоскоклеточных интраэпителиальных поражений шейки матки служили положения Международной классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем 10-го пересмотра (МКБ-10, 1995) [4] и Классификации опухолей Всемирной организации здравоохранения: Патология и генетика опухолей молочной железы и женских половых органов (Tavassoli F.A., Devilee P., 2003) [5] (таблица 1).

Таблица 1

**Традиционная классификация ВПЧ-ассоциированных интраэпителиальных поражений шейки матки (Tavassoli F.A., Devilee P., 2003)**

Термин	Категория риска ВПЧ	Сравнение классификационных систем		
		Двухъярусная («two-tiered») CIN	Дисплазия / CIS	ПИП
Экзофитная кондилома	Низкий риск	-	-	н-ПИП
Плоскоклеточная папиллома	Низкий риск	-	-	н-ПИП
Плоская кондилома	Низкий и высокий риск	-	-	н-ПИП
CIN I	Низкий и высокий риск	CIN низкой степени	Легкая дисплазия	н-ПИП
CIN II	Высокий риск	CIN высокой степени	Умеренная дисплазия	в-ПИП
CIN III	Высокий риск	CIN высокой степени	Тяжелая дисплазия / CIS	в-ПИП

CIN - цервикальная интраэпителиальная неоплазия.

н-ПИП – ПИП низкой степени, в-ПИП – ПИП высокой степени, CIS – Carcinoma in situ.

При изучении цервикобиоптатов, взятых в ходе расширенной кольпоскопии из зон ацетобелого или йоднегативного эпителия, у 34 пациенток диагностированы ПИП шейки матки низкой степени (н-ПИП; плоские кондиломы с CIN I), у 9 человек – ПИП шейки матки высокой степени (в-ПИП; CIN II - III).

Находившиеся под наблюдением женщины были обследованы на инфекции передающиеся половым путем.

Определение ВПЧ производилось с помощью ДНК методов (полимеразная цепная реакция). Для обнаружения ДНК ВПЧ использовались тест-системы: ВПЧ 16, 18, 31, 33, 35, 35Н, 39, 45, 52, 58, 59, 67 (НПФ «ДНК-технологии» г. Москва). Для выявления ДНК вируса герпеса I и II типа и цитомегаловируса человека использовали наборы реагентов «ДНК вируса герпеса простого I и II типа» и «ДНК цитомегаловируса человека» формата – «FLASH» (Fluorescent Amplification-based Specific Hybridization) –

специфическая флуоресцентная гибридизация в процессе амплификации, производство «НПФ ДНК - Технология» г. Москва. Для диагностики хламидий, микоплазм и уреоплазм с помощью компьютерного анализа подобрана система праймеров, которая позволяет в области генов, кодирующих 16 S РНК, амплифицировать ферменты ДНК, имеющие для каждого микроорганизма свою длину («Хламидия трахоматис, Микоплазма хоминис, Уреоплазма уреалитикум», производство «НПФ ДНК – Технология» г. Москва). Выявление бактериального вагиноза было основано на общепринятых диагностических критериях (R. Amsel et al. 1983): обнаружение ключевых клеток; гомогенные кремообразные влагалищные выделения; рН влагалища до 4,5 и выше; положительный аминовый тест. Наличие трех из вышеперечисленных критериев служил основанием для установления диагноза бактериальный вагиноз [6].

Диагноз CIN базировался на следующих морфологических критериях: увеличение размера и изменение формы ядра, увеличение интенсивности ядерной окраски, ядерный полиморфизм, увеличение количества митозов, наличие атипичных митозов, нарушение или отсутствие созревания [7]. При CIN I недифференцированные (атипические) клетки занимают до 1/3 толщины многослойного плоского эпителия, начиная от базальной мембраны. При CIN II атипические клетки занимают 1/2 толщины эпителия, при CIN III почти вся толщина эпителия представлена недифференцированными клетками с гиперхромными атипичными ядрами и полиморфизмом клеточных элементов. [8].

В целях объективизации проведения дифференциальной гистологической диагностики CIN в полученных биоптатах, был проведен сравнительный анализ выраженности и диагностической информативности патоморфологических признаков. Анализировали: увеличение количества митозов, наличие атипичных митозов, наличие койлоцитов.

Оценку выраженности признаков проводили полуколичественным методом [+ , ++ , +++]. Митотическую активность определяли по количеству фигур митоза на 10 репрезентативных полей зрения (РПЗ) с большим увеличением (x400). Количество митозов < 10 на 10 РПЗ оценивали как [+], >10 и < 20 как [++] и >20 как [+++]. Количество койлоцитов (на 10 репрезентативных полей зрения) < 100 оценивали как [+], 100 – 200 как [++] и >200 как [+++]. Частоту патологических митозов выражали в % к общему числу учтенных митозов: < 10% - [+], >10 и < 30% - [++], 30% и более - [+++] [9].

Данные об этиологических диагнозах прочих поражений урогенитального тракта (гинекологические заболевания воспалительного и не воспалительного генеза, экстрагенитальная патология и др.), взятые из медицинской документации ретроспективно, были предварительно проанализированы на соответствие принятым в литературе современным критериям их диагностики [10], с обязательным их лабораторным подтверждением.

#### **Результаты и обсуждение**

Среди обследованных женщин CIN I выявлена у 34 (79,07±6,28%) пациенток. CIN II выявлена у 6 (13,95±5,35%) пациенток. CIN III выявлена у 3

(6,98±3,93%) пациенток. Статистически значимое более частое выявление CIN I, свидетельствует об эффективности проводимых скрининговых программ по раннему выявлению фоновых и предраковых процессов.

При анализе типов ВПЧ выявленных у пациенток с CIN I-III обращает внимание высокий удельный вес ВПЧ 16, 31, 35, 35Н, 52 типов. Так ДНК ВПЧ 16, 31, 35, 35Н, 52 типов была выявлена у 23 (53,49±7,7%) женщин. ДНК ВПЧ 33, 58, 67 типов была выявлена у 6 (23,95±5,35%) женщин. ДНК ВПЧ 18, 39, 45, 59 типов была выявлена у 9 (20,93±6,28%) женщин. ДНК ВПЧ 16, 31, 35, 35Н, 52 и 18, 39, 45, 59 типов была выявлена у 5 (11,63±4,95%) женщин (диаграмма 1).

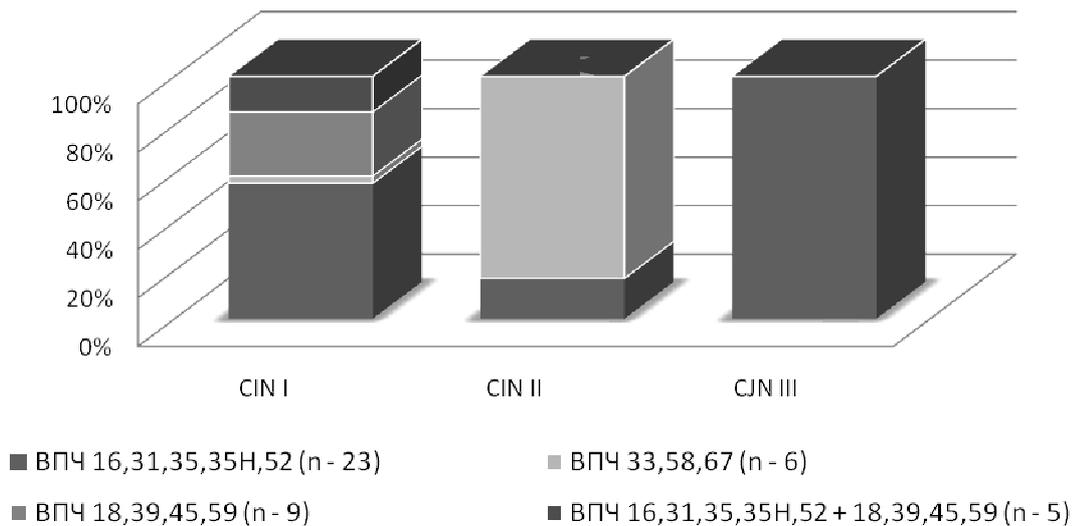


Диаграмма 1. Типы ВПЧ при CIN.

Превалирование ВПЧ 16, 31, 35, 35Н, 52 типов в структуре CIN согласуется с эпидемиологическими данными, свидетельствующими о его высокой распространенности среди женщин репродуктивного возраста [7].

По нашим данным, 3 (6,98±3,93%) пациентки с CIN имели генитальный хламидиоз. Микоплазмоз обнаружен у 7 (16,28±5,7%). Уреаплазмоз обнаружен у 10 (23,26±6,52%) пациенток. Генитальный герпес идентифицирован у 4 (9,3±4,48%) женщин. Цитомегаловирусная инфекция выявлена у 5 (11,63±4,95%) пациенток. Бактериальный вагиноз зарегистрирован у 21 (48,84±7,71%) пациентки. Кандидозный вагинит выявлен у 5 (11,63±4,95%) пациенток. Трихомонадная инфекция выявлена у 1 (2,33±2,33%) пациентки.

При вычислении ранговых корреляций методом Спирмена получена прямая корреляционная связь между инфицированностью пациенток вирусом простого герпеса и утяжелением плоскоклеточного интраэпителиального поражения шейки матки с развитием CIN II (p=0,02).

При проведении сравнительной оценки выраженности митотической активности, частоты патологических митозов, количества койлоцитов у пациенток с плоскоклеточными интраэпителиальными поражениями шейки матки выявлены определенные закономерности (таблица 2).

**Сравнительная оценка ряда патоморфологических признаков у пациенток**

**с плоскоклеточными интраэпителиальными поражениями шейки матки**

	Выраженность патоморфологического признака абс (%)								
	Митотическая активность			Патологические митозы			Койлоцитоз		
	+	++	+++	+	++	+++	+	++	+++
CIN I	26 (76,4)	7 (20,5)	1 (2,9)	5 (14,7)	8 (23,5)	21 (61,7)	9 (26,4)	16 (47)	9 (26,4)
CIN II	3 (50)	1 (16,6)	2 (33,3)	0	1 (16,6)	2 (83,3)	3 (50)	1 (16,6)	2 (33,3)
CIN III	2 (66,6)	1 (33,3)	0	1 (33,3)	0	2 (66,6)	2 (66,6)	1 (33,3)	0
Группа контроля	9 (90)	1 (10)	0	7 (70)	3 (30)	1 (10)	0	0	0

В морфологически неизменённом эпителии установлена низкая митотическая активность, практически у всех пациенток, количество митозов менее 10 на 10 репрезентативных полей зрения.

Дисплазия эпителия шейки матки характеризовалась возрастанием интенсивности деления клеток. Наиболее выраженная митотическая активность наблюдалась при CIN II. Более 10 митозов на 10 репрезентативных полей зрения было выявлено у 50% пациенток. Наиболее резко при CIN возросла частота патологических митозов в среднем до 40,4%, а по отдельным наблюдениям от 14 до 84% всех делящихся клеток.

При вычислении ранговых корреляций методом Спирмена получена прямая корреляционная связь высокой митотической активности и CIN II ( $p=0,005$ ). По мере прогрессирования CIN нами было отмечено снижение количества койлоцитов в цервикобиоптатах, что согласуется с данными других исследователей [11] и может служить указанием на переход продуктивной ВПЧ инфекции к предраковому состоянию.

При относительно невысокой митотической активности, подавляющее большинство митозов было патологическими по сравнению с митозами в морфологически неизменённом эпителии.

### **Заключение**

Выявление ДНК ВПЧ высоко онкогенных типов при CIN, обнаружение койлоцитов, специфичных для цитопатического действия ВПЧ, позволяет отнести это патологическое состояние к ВПЧ – ассоциированным заболеваниям.

Инфицированность вирусом простого герпеса может быть расценена как кофактор, приводящий к прогрессированию плоскоклеточного интраэпителиального поражения шейки матки с развитием CIN II ( $p=0,02$ ).

Обнаружение нарушений митотического режима (возрастание митотической активности) имеет прогностическое значение при оценке

предопухолевых процессов: чем резче выражены нарушения митотического режима, тем неблагоприятнее прогноз.

### Литература

1. Orth g. papillomaviruses – human (papillomaviridae) General Features Unité des Papillomavirus / [Electronic resource]. – U. Inserm – 190, Institut Pasteur, Paris, France. Mode of access: <http://www.pasteur.fr/applications/euroconf/>. – Date of access: Available online 9 June 2004.

2. Waggoner, S. Cervical cancer / S. Waggoner // J. Lancet. – 2003. – Vol. 361. – P. 2217 - 2225.

3. Методология скрининга предопухолевых заболеваний и опухолей шейки матки, тела матки и яичников: инструкция по применению: утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 3.02.2005 / И. В. Залуцкий [и др.]. – Минск: Дикта, 2005. – 3 с.

4. Международная классификация болезней. Краткий вариант, основанный на Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, 10-го пересмотра, принятой 43-ей Всемирной Ассамблеей Здравоохранения. / В. К. Овчаров [и др.]; отдел медицинской демографии и Междунар. классификации болезней НИИ социальной гигиены, экономики и управления здравоохранением им. Н.А. Семашко РАМН. – Москва, 1996. – 23 с.

5. Tavassoli, F. A. Tumours of the Breast and Female Genital Organs / F. A. Tavassoli, P. Devilee. – Lyon: IARC Press, 2003.

6. Nonspecific vaginitis: diagnostic criteria and microbial and epidemiologic associations / R. Amsel [et al.] // Am. J. Med. – 1983. – Vol. 74. – P. 14-22.

7. Железнов, Б. И. Ультраструктура эпителия шейки матки при дисплазии / Б. И. Железнов, Л. С. Ежова, Л. А. Беляева // Арх. патологии. 1989. – Вып. 6. – С. 56 - 62.

8. Human papillomavirus and the development of cervical cancer: concept of carcinogenesis / J. M. Walboomers [et al.] // Obstet. Gynecol. – 2000. – Vol. 144, N 35. – P. 1671-1674.

9. Кератоакантома. Клиника, диагностика, лечение, трансформация в рак / В. А. Молочков [и др.]. – Москва: Бином, 2006. – 176 с.

10. Гринхальх, Т. Основы доказательной медицины: пер. с англ. / Т. Гринхальх. – (Сер. «Доказательная медицина»). – М.: Гэотар-Мед, 2004. – 240 с.

11. Минкина, Г. Н. Предрак шейки матки / Г. Н. Минкина, И. Б. Манухин, Г. А. Франк. – М.: Аэрограф-Медиа, 2001. – С. 38 - 39.