

Мухина Татьяна Сергеевна, кандидат медицинских наук, старший преподаватель кафедры анатомии и гистологии человека, ФГАОУ ВПО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» Минобрнауки России, заведующая иммуногистохимической лабораторией ОГУЗ Особого типа «Белгородское патологоанатомическое бюро», Россия, 308015, г. Белгород, ул. Победы, д. 85, тел.: (4722) 30-12-11, e-mail: info@bsu.edu.ru.

Жернаков Евгений Владиславович, аспирант кафедры акушерства и гинекологии, ФГАОУ ВПО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» Минобрнауки России, Россия, 308015, г. Белгород, ул. Победы, д. 85, тел.: (4722) 30-12-11, e-mail: info@bsu.edu.ru.

Файнова Ирина Александровна, студентка медицинского факультета, ФГАОУ ВПО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» Минобрнауки России, Россия, 308015, г. Белгород, ул. Победы, д. 85, тел.: (4722) 30-12-11, e-mail: info@bsu.edu.ru.

Савостина Людмила Александровна, студентка медицинского факультета, ФГАОУ ВПО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» Минобрнауки России, Россия, 308015, г. Белгород, ул. Победы, д. 85, тел.: (4722) 30-12-11, e-mail: info@bsu.edu.ru.

УДК 618.146-006.6-07

© В.Н. Дмитриев, А.А. Должиков, Н.И. Жернакова, И.И. Зыбенко,
О.С. Кокорина, Е.В. Жернаков, А.П. Кривчикова, 2012

**В.Н. Дмитриев^{1,2}, А.А. Должиков^{1,3}, Н.И. Жернакова¹, И.И. Зыбенко¹,
О.С. Кокорина¹, Е.В. Жернаков¹, А.П. Кривчикова¹**

**РОЛЬ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ЭКСПРЕССИИ БЕЛКА p16^{INK4a}
И МАРКЕРА ПРОЛИФЕРАЦИИ Ki-67 ПРИ ЦЕРВИКАЛЬНЫХ
ИНТРАЭПИТЕЛИАЛЬНЫХ НЕОПЛАЗИЯХ И РАКЕ ШЕЙКИ МАТКИ***

¹ФГАОУ ВПО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет»
Минобрнауки России

²ОГБУЗ «Белгородский онкологический диспансер»

³ОГУЗ Особого типа «Белгородское патологоанатомическое бюро»

На материале 166 случаев цервикальных интраэпителиальных неоплазий и плоскоклеточных карцином шейки матки показана диагностическая значимость иммуногистохимического исследования белка p16^{INK4a} и маркера пролиферации Ki-67.

Ключевые слова: шейка матки, цервикальная интраэпителиальная неоплазия, рак, p16^{INK4a}, Ki-67.

**V.N. Dmitriev, A.A. Dolzhikov, N.I. Zhernakova, I.I. Zibenko,
O.S. Kokorina, E.V. Zhernakov, A.P. Krivchikova**

**THE ROLE OF DETECTION OF PROTEIN p16^{INK4a} AND MARKER
OF PROLIFERATION Ki-67 IN CERVICAL INTRAEPITHELIAL NEOPLASIA
AND CERVICAL CANCER**

The material of 166 cases of cervical intraepithelial neoplasia and squamous cell carcinoma of the cervix uteri, the diagnostic significance of immunohistochemical detection of p16^{INK4a} and Ki-67 expression were demonstrated.

Key words: cervix uteri, cervical intraepithelial neoplasia, cancer, p16^{INK4a}, Ki-67.

Введение. Рак шейки матки занимает одно из лидирующих мест в структуре онкологической заболеваемости у женщин [3, 4, 10]. Серьезным достижением в выяснении природы данного заболевания и предшествующих ему диспластических изменений эпителия шейки матки явилось доказательство этиологической роли вирусов папилломы человека (ВПЧ), что в настоящее время определяет диагностические подход и особенно разработку скрининговых технологий [3, 5, 6, 7, 8, 9].

* Исследование поддержано госконтрактом в рамках программы «Развитие научного потенциала высшей школы». Регистрационный номер: 629632011.

Одним из надежных маркеров наличия активной ВПЧ-инфекции в эпителии шейки матки является определение экспрессии белка p16^{INK4a}, который в норме является ингибитором циклин-зависимых киназ в течение клеточного цикла и блокирует переход клеток из G1 в S стадию клеточного цикла. При ВПЧ-инфекции происходит нарушение регуляторных путей активности белка с развитием его гиперэкспрессии. В отечественной литературе исследования, посвященные диагностическому значению определения экспрессии белка p16^{INK4a}, немногочисленны [1, 2, 5], проблема создания современных эффективных скрининговых методов находится на начальном этапе разработки. Другим важным маркером при диагностике ВПЧ ассоциированных изменений шейки матки является маркер пролиферативной активности – белок Ki-67, определение которого является стандартной процедурой в сочетании с выявлением экспрессии p16^{INK4a}.

Цель: проанализировать накопленный опыт по диагностике предраковых изменений и рака шейки матки с использованием современных принципов описания цервикальных изменений и иммуногистохимических методов.

Материалом исследования послужили 166 случаев цервикальных интраэпителиальных неоплазий шейки матки (CIN) различной степени, неинвазивных и инвазивных карцином, диагностированных по результатам гистологического исследования в течение 2011 и начала 2012 года в отделении онкоморфологии Белгородского областного патологоанатомического бюро. Иммуногистохимическое исследование выполнено по стандартным протоколам с использованием моноклональных антител к белку Ki-67 (клон SP-6) и p16^{INK4a} (наборы CinTec Histology). Статистическую обработку выполняли с применением статистического пакета Statistica 6.0.

Результаты исследования. Из 166 случаев в 10 (6,0 %) эпизодах диагностирована CIN I, в 59 (35,5 %) наблюдениях CIN II, в 66 (39,8 %) случаях CIN III (включая 48 эпизодов тяжелой дисплазии по старой терминологии и 18 случаев карциномы *in situ*), в 31 (18,7 %) случае диагностирован инвазивный плоскоклеточный рак. На возрастную группу от 20 до 30 лет из общего числа инвазивных карцином пришлось 2 наблюдения, в возрастной группе от 31 до 40 лет – 8 эпизодов, 41–50 лет – 10 наблюдений, после 50 лет – 11 случаев. Клинические диагнозы в данной группе только в 1 случае были представлены «эрозией шейки матки», в остальных имелись подозрения или клинически диагностированный рак. Иной оказалась ситуация в группе CIN III. В 26 случаях из 66 (39,4 %) клинически диагностированы «эрозии шейки матки» без подозрения на рак. Из них большинство (19 из 26) составили наблюдения в возрасте от 31 года до 50 лет. После 50 лет диагноз «эрозия» является редкостью. Данная особенность в определенной степени связана с расположением зоны трансформации, являющейся мишенью канцерогенного действия ВПЧ и сдвигающейся в сторону цервикального канала с возрастом, становясь более сложной для осмотра при кольпоскопии. Частота патоморфологической диагностики инвазивного рака была прямо пропорциональна степени клинического подозрения на злокачественный рост в ряду клинических заключений: эрозия-дисплазия-подозрение на рак-рак шейки матки. В группах CIN различной степени корреляций с клиническими заключениями не было. В частности, 28 патоморфологических заключений CIN III без указания на рак *in situ* пришлось на клиническую группу «эрозий», тогда как на группу с клиническим диагнозом рака шейки матки только 4 эпизодов. Такая же картина наблюдалась и при карциномах *in situ*. В целом коэффициент ранговой корреляции Спирмена клинических и патологоанатомических диагнозов оказался равным 0,45 с достоверной значимостью ($p < 0,05$). Частота рака шейки матки по клиническим, патоморфологическим и иммуногистохимическим заключениям коррелировала в слабой степени (0,33; 0,37 и 0,31, соответственно), но связь была достоверной ($p < 0,05$). Патоморфологические и иммуногистохимические заключения коррелировали в высокой степени (0,75; $p < 0,05$). Однако имелись и существенные расхождения между первичными гистологическими и последующими иммуногистохимическими диагнозами, построенными на учете морфологической картины, характера экспрессии p16^{INK4a} и пролиферации по экспрессии Ki-67. В 5 (3,0 %) случаях по результатам иммуногистохимических исследований диагнозы принципиально (на 2 и более градации) изменены за счет установления иной степени CIN, снятия диагнозов рака шейки матки, так и установления диагноза рака. Расхождения диагнозов в диапазоне одной градации (CIN I – CIN II; CIN II – CIN III, и наоборот) наблюдались существенно чаще (9,0 % случаев). В 2 из указанных 5 случаев диагноз инвазивного рака был изменен на CIN III, в одном из карциномы *in situ* на CIN II, в одном – наоборот. Наиболее серьезным явилось изменение диагноза инвазивного рака на CIN I в материале после конизации, что было обусловлено неверной оценкой постбиопсийных регенераторных изменений эпителия.

Заключение. Использование дополнительного иммуногистохимического исследования при

первичных патогистологических диагнозах от CIN II до более выраженных степеней поражения шейки матки является оправданным и может являться обязательным методом, последовательно выполняемым после стандартного гистологического исследования. Необходимость дополнения стандартных методов морфологической диагностики иммуногистохимическими убедительно продемонстрирована при анализе диагностической информативности цитологических исследований шейки матки [5].

Список литературы

1. Волгарева, Г. М. Экспрессия белкового маркера p16^{INK4a} в раке шейки матки / Г. М. Волгарева, Л. Э. Завалишина, Г. А. Франк и др. // Архив патологии. – 2002. – Т. 64, № 1. – С. 22–24.
2. Волгарева, Г. М. Гиперэкспрессия клеточного белка p16^{INK4A} в эпителиальных злокачественных опухолях, индуцированных вирусами папиллом человека / Г. М. Волгарева, Л. Э. Завалишина, Ю. Ю. Андреева и др. // Архив патологии. – 2008. – Т. 70, № 5. – С. 57–61.
3. Имянитов, Е. Н. Молекулярная онкология: клинические аспекты / Е. Н. Имянитов, К. П. Хансон. – СПб. : Издательский дом СПбМАПО, 2007. – 211 с.
4. Кузнецова, М. Е. Экспрессия Ki-67 как показатель эффективности лучевой терапии и исхода плоскоклеточного местнораспространенного рака шейки матки (иммуногистохимическое исследование) / М. Е. Кузнецова, К. М. Пожариский, В. Л. Винокуров и др. // Вопросы онкологии. – 2007. – Т. 53, № 2. – С. 175–180.
5. Раскин, Г. А. Эффективность использования жидкостной цитологии в сочетании с иммуноцитохимическим исследованием p16^{INK4a} в сравнении с традиционной цитологией и ПЦР-анализом ВПЧ высокого онкогенного риска в диагностике дисплазий и рака шейки матки / Г. А. Раскин, С. В. Петров, Р. В. Орлова и др. // Вопросы онкологии. – 2009. – Т. 55, № 2. – С. 192–200.
6. Cuschieri, K. S. Multiple high risk HPV infections are common in cervical neoplasia and young women in a cervical screening population / K. S. Cuschieri, H. A. Cubie, M. W. Whitley et al. // J. Clin. Pathol. – 2004. – Vol. 57. – P. 68–72.
7. Cuschieri, K. S. Human papillomavirus mRNA and p16 detections as biomarkers for the improved diagnosis of cervical neoplasia / K. S. Cuschieri, N. Wentzensen // Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. – 2008. – Vol. 17(10). – P. 2536–2545.
8. Jin, X. W. New cervical cancer screening strategy : combined Pap and HPV testing / X. W. Jin, K. Zanotti, B. Yen-Lieberman // Cleveland Clinical J. of Medicine. – 2005. – Vol. 72, № 2. – P. 141–148.
9. Naucler, P. Efficacy of HPV DNA testing with cytology triage and/or repeat HPV DNA testing in primary cervical cancer screening / P. Naucler, W. Ryd, S. Tornberg et al. // J. Natl. Cancer. Inst. – 2009. – Vol. 101. – P. 88–99.
10. Sherman, M. E. Baseline cytology, human papillomavirus testing, and risk for cervical neoplasia; a 10-year cohort analysis / M. E. Sherman, A. T. Lorinoz, D. R. Scott et al. // J. of Natl. Cancer Inst. – 2003. – Vol. 95, № 1. – P. 46–52.

Дмитриев Вадим Николаевич, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры акушерства и гинекологии, ФГАОУ ВПО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» Минобрнауки России, врач гинекологического отделения ОГБУЗ «Белгородский онкологический диспансер», Россия, 308015, г. Белгород, ул. Победы, д. 85, тел.: (4722) 34-73-67, e-mail: Info@bsu.edu.ru.

Должиков Александр Анатольевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой анатомии и гистологии человека, руководитель научно-образовательного центра прикладной иммуноморфологии и цитогенетики, ФГАОУ ВПО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» Минобрнауки России, заведующий отделением онкоморфологии ОГУЗ Особого типа «Белгородское патолого-анатомическое бюро», Россия, 308015, г. Белгород, ул. Победы, д. 85, тел.: (4722) 34-73-67, e-mail: ihcdaa@mail.ru.

Жернакова Нина Ивановна, доктор медицинских наук, профессор, декан медицинского факультета, ФГАОУ ВПО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» Минобрнауки России, Россия, 308015, г. Белгород, ул. Победы, д. 85, тел.: (4722) 34-73-67, e-mail: Info@bsu.edu.ru.

Зыбенко Инна Ивановна, кандидат медицинских наук, заведующий гинекологическим отделением областного онкологического диспансера, доцент кафедры акушерства и гинекологии, ФГАОУ ВПО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» Минобрнауки России, Россия, 308015, г. Белгород, ул. Победы, д. 85, тел.: (4722) 34-73-67, e-mail: Info@bsu.edu.ru.

Кокорина Ольга Сергеевна, студентка медицинского факультета, ФГАОУ ВПО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» Минобрнауки России, Россия, 308015, г. Белгород, ул. Победы, д. 85, тел.: (4722) 34-73-67, e-mail: Info@bsu.edu.ru.

Жернаков Евгений Владиславович, аспирант кафедры акушерства и гинекологии, ФГАОУ ВПО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» Минобрнауки России, Россия, 308015, г. Белгород, ул. Победы, д. 85, тел.: (4722) 34-73-67, e-mail: Info@bsu.edu.ru.

Кривчикова Арина Петровна, студентка медицинского факультета, ФГАОУ ВПО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» Минобрнауки России, Россия, 308015, г. Белгород, ул. Победы, д. 85, тел.: (4722) 34-73-67, e-mail: Info@bsu.edu.ru.

УДК 616.314.17:616.1-005.4

© А.Ф. Елисеева, Г.Б. Шторина, В.А. Цинзерлинг, 2012

А.Ф. Елисеева, Г.Б. Шторина, В.А. Цинзерлинг

КАРТИНА МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ ПАРОДОНТА НА ФОНЕ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА И БЕЗ НЕЕ

ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова»
Минздрава России, г. Санкт-Петербург

Для пациентов с воспалительным процессом в тканях пародонта характерно наличие сочетанной патологии. Заболевания сердечно-сосудистой системы, в частности, ишемическая болезнь сердца, занимают одно из первых мест среди сопутствующей патологии. В работе представлены результаты исследования, полученные на основании клинического, морфологического и молекулярно-микробиологического исследования 95 человек: 50 пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом на фоне ишемической болезни сердца и 45 пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом без патологии сердечно-сосудистой системы. Продемонстрировано более тяжелое течение хронического генерализованного пародонтита на фоне ишемической болезни сердца.

Ключевые слова: хронический пародонтит, клинико-рентгенологические признаки, сердечно-сосудистые заболевания, ишемическая болезнь сердца.

A.F. Eliseeva, G.B. Shtorina, V.A. Zinzerling

THE MANIFESTATION OF MORPHOLOGICAL CHANGES OF PERIODONTUM ON THE BACKGROUND OF HEART ISCHEMIA AND WITHOUT IT

The occurrence of associated pathology is typical for patients with periodontum tissue pathology. Cardiovascular diseases and heart ischemia in particular, are among the leaders of associated pathologies. The results of survey which were acquired in clinical, morphic and molecular microbiological study of 95 persons, 50 patients with chronic generalized periodontitis on the background of heart ischemia and 45 patients with chronic generalized periodontitis without any cardiovascular pathology are presented. The more severe clinical course of chronic generalized periodontitis on the heart ischemia background was demonstrated.

Key words: chronic periodontitis, clinical and radiologic features, cardiovascular diseases, heart ischemia.

Введение. В последние годы опубликовано значительное количество результатов исследований о взаимосвязи характера и степени поражения пародонта у больных с сопутствующими соматическими заболеваниями. Хронический генерализованный пародонтит (ХГП) является важной проблемой современной стоматологии, так как сопровождается выраженными морфо-функциональными изменениями зубочелюстной системы и характеризуется сложной этиологией метаболических нарушений. Распространенность заболеваний пародонта в мире составляет 98 % [6, 7, 10, 12, 13]. По данным ведущих стоматологов, в Российской Федерации значительный процент заболеваний пародонта встречается в наиболее стабильном возрасте: 35–44 года – от 69 до 98 % [1, 2, 3, 5, 9, 10, 11]. На сегодняшний день ишемическая болезнь сердца (ИБС) является одним из самых распространенных заболеваний во всем мире. Среди сердечно-сосудистых заболеваний ИБС является наиболее значимой, поскольку становится главной причиной смертности и инвалидности у пациентов после 45 лет [5, 8].