

© Лесничая О.В., Семенов Д.М., Крылов Ю.В.

УДК 611.73:618.146-006.52

## КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЦЕРВИКАЛЬНЫХ ИНТРАЭПИТЕЛИАЛЬНЫХ НЕОПЛАЗИЙ У ЖЕНЩИН С ПАПИЛЛОМАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ ШЕЙКИ МАТКИ

*О.В.Лесничая, Д.М.Семенов<sup>1</sup>, Ю.В.Крылов*

*Кафедра патологической анатомии<sup>1</sup>, кафедра акушерства и гинекологии Витебского государственного медицинского университета, Республика Беларусь*

## КЛІНІКО-МОРФОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ЦЕРВІКАЛЬНИХ ІНТРАЕПІТЕЛІАЛЬНИХ НЕОПЛАЗІЙ У ЖІНОК З ПАПІЛОМАВІРУСНОЮ ІНФЕКЦІЄЮ ШИЙКИ МАТКИ

**Резюме.** Вивчено морфологічні зміни багат шарового плоского епітелію шийки матки у жінок репродуктивного віку, інфікованих вірусом папіломи людини. Проаналізовано морфологічні зміни слизової оболонки шийки матки. Сформульовано прогностичні критерії перебігу патологічного процесу та шляхи підвищення ефективності гістологічного скринінгу в профілактиці раку шийки матки.

**Ключові слова:** цервікальна інтраепітеліальна неоплазія, вірус папіломи людини, рак шийки матки, профілактика.

Рак шейки матки (РШМ) занимает второе место среди злокачественных опухолей репродуктивных органов у женщин, уступая только раку молочной железы. Ежегодно диагностируется около 470 тыс. новых случаев РШМ, что составляет 14,2% от всех злокачественных новообразований у женщин [1]. 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. Смертность от злокачественных опухолей половых органов у женщин остается высокой, несмотря на эффективный арсенал хирургических, лучевых и химиотерапевтических средств для лечения фоновых и предраковых заболеваний шейки матки. Одногодичная летальность с момента установления диагноза при РШМ составляет 16,3 % [2].

Эпидемиологическими и молекулярно-

биологическими исследованиями установлено, что важнейшим фактором канцерогенеза шейки матки является инфицирование женщин вирусом папилломы человека (ВПЧ). Улучшение результатов лечения злокачественных новообразований возможно 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.** Изучить морфологическую характеристику процессов клеточного обновления при плоскоклеточных интраэпителиальных поражениях (ПИП) шейки матки для прогнозирования их течения, унификации диагностики и оптимизации терапии.

**Материал и методы.** В работе представлены результаты обследования 43 пациенток в возрасте 23-35 лет, находящихся-

ся на диспансерном наблюдении в женской консультации родильного дома № 2 г. Витебска, с выявленными и морфологически верифицированными ПИП 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.Stafl, M.D.Wilbanks, 1991), однако при проведении гистологического исследования цервикобиоптатов патологии покровного эпителия и стромы шейки матки не выявлено.

Основой для анализа ПИП шейки матки служили положения Международной классификации болезней (МКБ-10, 1995) и классификации опухолей ВОЗ (2003) (табл. 1).

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", 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" (Москва). Для диагностики хламидий, микоплазм и уреоплазм с помощью компьютерного анализа подобрана система праймеров, которая позволяет в области генов, кодирующих 16 S РНК, ам-

Таблица 1

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

Термин	Категория риска ВПЧ	Сравнение классификационных систем		
		Двухярусная ("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

Примечание: CIN – цервикальная интраэпителиальная неоплазия; н-ПИП – ПИП низкой степени; в-ПИП – ПИП высокой степени; CIS – carcinoma in situ.

плифицировать ферменты ДНК, имеющие для каждого микроорганизма свою длину ("Хламидия трахоматис, Микоплазма хоминис, Уреаплазма уреалитикум" "НПФ ДНК-Технология", Москва). Выявление бактериального вагиноза было основано на общепринятых диагностических критериях (R.Amsel et al., 1983): обнаружение ключевых клеток; гомогенные кремообразные влагалищные выделения; pH влагалища до 4,5 и выше; положительный аминовый тест. Наличие трех из вышеперечисленных критериев служил основанием для установления диагноза "бактериальный вагиноз" [3].

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 [4]. 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 [5].

В целях объективизации дифференциальной гистологической диагностики CIN в полученных биоптатах проведен сравнительный анализ выраженности и диагностической информативности патоморфологических признаков: 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 (400x). Количество митозов < 10 на 10 РПЗ оценивали как [+], >10 и < 20 – [++], >20 – [+++]. Количес-

во койлоцитов (на 10 РПЗ) < 100 оценивали как [+], 100-200 – [++], >200 – [+++]. Частоту патологических митозов выражали в % к общему числу учтенных митозов: < 10 % – [+], >10 и < 30 % – [++], 30 % и более – [+++] [6].

Данные о поражениях урогенитального тракта (гинекологические заболевания воспалительного и невоспалительного генеза, экстрагенитальная патология и др.), взятые из медицинской документации ретроспективно, были предварительно проанализированы на соответствие принятым в литературе современным критериям их диагностики [7], с обязательным их лабораторным подтверждением.

**Результаты исследования и их обсуждение.** Среди обследованных женщин CIN I выявлена у 34 пациенток, CIN II – 6, CIN III – 3. 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 на себя внимание высокий удельный вес ВПЧ 16, 31, 35, 35Н, 52 типов. Так, ДНК ВПЧ 16, 31, 35, 35Н, 52 типов была выявлена у 23 женщин, ДНК ВПЧ 33, 58, 67 типов – у 6, ДНК ВПЧ 18, 39, 45, 59 типов – у 9, ДНК ВПЧ 16, 31, 35, 35Н, 52 и 18, 39, 45, 59 типов – у 5 женщин. Превалирование ВПЧ 16, 31, 35, 35Н, 52 типов в структуре CIN согласуется с эпидемиологическими данными, свидетельствующими о его высокой распространенности среди женщин репродуктивного возраста [4].

По нашим данным, 3 пациентки с CIN имели генитальный хламидиоз. Микоплазмоз обнаружен у 7 женщин, уреаплазмоз – у 10, генитальный герпес – у 4, цитомегаловирусная инфекция – у 5, бактериальный вагиноз – у 21, кандидозный вагинит – у 5, трихомонадная инфекция – у 1. При вычислении ранговых корреляций методом Спирмена получена прямая корреля-

Сравнительная оценка 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

ционная связь между инфицированностью пациенток вирусом простого герпеса и утяжелением ПИП шейки матки с развитием CIN II ( $p=0,02$ ).

При проведении сравнительной оценки выраженности митотической активности, частоты патологических митозов, количества койлоцитов у пациенток с ПИП шейки матки выявлены определенные закономерности (табл. 2). В морфологически неизменённом эпителии установлена низкая митотическая активность практически у всех пациенток, количество митозов менее 10 на 10 РПЗ. Дисплазия эпителия шейки матки характеризовалась возрастанием интенсивности деления клеток. Наиболее выраженная митотическая активность наблюдалась при CIN II. Более 10 митозов на 10 РПЗ было выявлено у 50 % пациенток. Наиболее резко при CIN возрастала 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 пря-

мая корреляционная связь высокой митотической активности и CIN II ( $p=0,005$ ). По мере прогрессирования CIN нами отмечено снижение количества койлоцитов в цервикобиоптатах, что согласуется с данными других исследователей [8] и может служить указанием на переход продуктивной ВПЧ-инфекции к предраковому состоянию.

**Вывод.** 1. Нарушения митотического режима (возрастание митотической активности) имеют прогностическое значение при оценке предопухолевых процессов: чем больше они выражены, тем неблагоприятнее прогноз. 2. Инфицированность вирусом простого герпеса может быть расценена как кофактор, приводящий к прогрессированию плоскоклеточного интраэпителиального поражения шейки матки с развитием CIN II ( $p=0,02$ ). 3. Выявление ДНК вируса папилломы человека (ВПЧ) высоко онкогенных типов при CIN, обнаружение койлоцитов, специфичных для цитопатического действия ВПЧ, позволяет отнести это патологическое состояние к ВПЧ-ассоциированным заболеваниям.

#### Литература

1. Waggoner S. Cervical cancer / S.Waggoner // *Lancet*. – 2003. – Vol. 361. – P. 2217-2225.
2. Методология скрининга предопухолевых заболеваний и опухолей шейки матки, тела матки и яичников: Инструкция по приме-

нению, утвержденная МЗ Республики Беларусь от 3.02.2005 г. / И.В.Залуцкий [и др.]. – Минск: Дикта, 2005. – 3 с. 2003. 3. *Nonspecific vaginitis: diagnostic criteria and microbial and epidemiologic associations* / R.Amsel, P.A.Totten, C.A.Spiegel [et al]. // *Am. J. Med.* – 1983. – Vol. 74. – P. 14-22. 4. Ультраструктура эпителия шейки матки при дисплазии / Б.И.Железнов Л.С.Ежова, Л.А.Беляева // *Арх. патол.* – 1989. – Вып. 6. – С. 56-62. 5. *Human papillomavirus and the development of cervical cancer: concept of carcinogenesis* J.M.Walboomers, C.J.Meijer, R.D.Steenbergen // *Ned. Tijdschr. Geneesk.* – 2000. – Vol. 144, (№ 35.) – P. 1674. 6. Кератоакантома. Клиника, диагностика, лечение, трансформация в рак / В.А.Молочков, И.А.Казанцева, Ж.С.Кунцевич, Е.В.Бочкарева. – М.: Бином, 2006. – 176 с. 7. Гринхальх Т. Основы доказательной медицины [Серия "Доказательная / медицина"]: пер. с англ. / Т.Гринхальх. – М.: Гэотар-Мед, 2004. – 240 с. 8. Предрак шейки матки Г.Н.Минкина, И.Б.Манухин, Г.А.Франк – М.: Аэрограф-Медиа, 2001. – С. 38-39.

## КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЦЕРВИКАЛЬНЫХ ИНТРАЭПИТЕЛИАЛЬНЫХ НЕОПЛАЗИЙ У ЖЕНЩИН С ПАПИЛЛОМАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ ШЕЙКИ МАТКИ

## CLINICO-MORPHOLOGIC CHARACTERISTIC OF CERVICAL INTRAEPITHELIAL NEOPLASIAS IN WOMEN WITH PAPILOMAVIRUS INFECTION OF THE UTERINE CERVIX

**Резюме.** Изучены морфологические изменения многослойного плоского эпителия шейки матки у женщин репродуктивного возраста, инфицированных вирусом папилломы человека. Проанализированы морфологические изменения слизистой оболочки шейки матки. Сформулированы прогностические критерии течения патологического процесса и пути повышения эффективности гистологического скрининга в профилактике рака шейки матки.

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

**Abstract.** Morphologic changes of the stratified squamous epithelium of the uterine neck have been studied in women of reproductive age infected with the human papiloma virus. Morphologic changes of the mucous membrane of the uterine neck have been analyzed. Prognostic criteria of the course of the pathological process and ways of raising the efficacy of histologic screening of preventing carcinoma of the uterine cervix have been formulated.

**Key words:** cervical intraepithelial neoplasia, human papiloma virus, cervical carcinoma, prophylaxis.

State Medical University (Vitebsk, Republic of Belarus)

Надійшла 15.05.2008 р.  
Рецензент – проф. О.В.Кравченко (Чернівці)