

УДК: 618.146-022:578.827]-018.73-076.5

ГИСТОПАТОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ЭПИТЕЛИИ ЭКТОЦЕРВИКСА У ПАЦИЕНТОК С ВПЧ-ИНФЕКЦИЕЙ

В. В. Ветелина

Пермская государственная медицинская академия им. ак. Е. А. Вагнера, г. Пермь, Россия

HISTOPATHOLOGICAL ECTOCERVIX EPITHELIUM CHANGES IN PATIENTS WITH HPV-INFECTION

V. V. Vetelina

Perm State Academy of Medicine named after Academician E. A. Wagner, Perm, Russian Federation

Цель. Изучить гистопатологические изменения в эпителии эктоцервикса у пациенток с вирусом папилломы человека (ВПЧ-инфекцией).

Материалы и методы. Объектом исследований явились 105 женщин в возрасте от 25 до 39 лет с установленной при помощи ПЦР-метода ВПЧ-инфекцией. Больным проводилось стандартное гинекологическое обследование и расширенная кольпоскопия с прицельной (кольпоскопически ориентированной) биопсией шейки матки. Биопсийный материал подвергали гистологическому исследованию с использованием общепринятых гистологических методик. Статистический анализ выполнен при помощи программного пакета Biostat. Для оценки существенности различий между распределением качественных признаков в изучаемых выборках применяли критерий χ^2 и критерий Z.

Результаты. У пациенток с ВПЧ-инфекцией отмечается несколько морфологических вариантов изменений слизистой оболочки шейки матки, что зависит от наличия и степени дисплазии многослойного плоского эпителия. Установлено, что по мере прогрессирования CIN выраженность таких признаков ВПЧ-инфекции, как койлоцитоз и проявления гипер- и паракератоза, уменьшается. Кроме того, наблюдается тенденция к хронизации воспалительных изменений в собственной пластинке слизистой оболочки шейки матки по мере нарастания степени CIN, а также увеличения степени цервикальной glandулярной интраэпителиальной неоплазии (CGIN).

Выводы. При проведении гистологического исследования биопсийного материала, полученного от пациенток с патологией шейки матки при ВПЧ-инфекции, установлены закономерности изменения характера реактивных процессов в эктоцервиксе по мере прогрессирования CIN.

Ключевые слова. Предраковые заболевания шейки матки, ВПЧ-инфекция, гистопатологические процессы, CIN, CGIN.

Aim. To study the histopathological changes in ectocervix epithelium among patients with HPV-infection.

Materials and methods. The object of the study – 105 women aged 25 to 39 with PCR-diagnosed HPV-infection. Patients underwent standard gynecological investigation and widened colposcopy with a target (colposcopically oriented) uterine cervix biopsy. Biopsy material was subjected to histological investigation using the generally accepted histological methods. Statistical analysis was performed with the program package Biostat. For the purpose of assessing significance of differences between distribution of qualitative signs in the studied samples, χ^2 criterion and Z criterion were used.

Results. Patients with HPV-infection had some morphological variants of changes in uterine cervix mucosa that depends on presence and degree of multilayer pavement epithelium dysplasia. It was established that

© Ветелина В. В., 2013

e-mail: sei-p@mail.ru

тел. 8 (342) 217 10 31

[Ветелина В. В. – аспирант кафедры патологической физиологии].

while CIN is progressing, expression of such HPV-infection signs as manifestation of koilocytosis and hyperand parakeratosis is reduced. Besides, there is a tendency to chronization of inflammatory changes in uterine cervix lamina as CIN degree is growing. As CIN degree is growing, there is increase in cervical glandular intraepithelial neoplasia degree (CGIN).

Conclusion. As a result of histological investigation of biopsy material taken from HPV-infected patients with uterine cervix pathology, regularities of changes in the character of reactive ectocervix processes connected with CIN progressing were established.

Key words. Precancerous uterine cervix disease, HPV-infection, histopathological processes, CIN, CGIN.

ВВЕДЕНИЕ

Рак шейки матки (РШМ) является на сегодняшний день одной из наиболее распространенных форм новообразований в мире и занимает 6-е место среди всех злокачественных опухолей и 3-е место среди разных типов рака у женщин (после рака молочной железы и рака толстой кишки) [3]. Прямая связь между вирусами папилломы человека (ВПЧ) и развитием предраковых состояний и РШМ общеизвестна. Решение проблемы снижения заболеваемости РШМ необходимо искать в профилактике, ранней диагностике, своевременном и адекватном лечении фоновых и предраковых заболеваний шейки матки [6]. В связи с этим невозможно переоценить значение ранней диагностики РШМ и необходимость своевременного распознавания и корректного лечения предраковых процессов в эктоцервиксе, что и определяет перспективность исследований в этом направлении.

Цель исследования – изучить гистопатологические изменения в эпителии эктоцервикса у пациенток с ВПЧ-инфекцией.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследовали 105 женщин в возрасте от 25 до 39 лет – пациенток амбулаторно-поликлинического приема в Пермском краевом онкологическом диспансере (главный врач – В. П. Плотников) и в ООО «Центр эстетической гинекологии». Критерии включения пациенток в исследование:

наличие аномальных кольпоскопических картин, а именно пунктации и мозаики; неравномерная реакция на нанесение раствора уксусной кислоты и различный ее уровень; визуализация ацетобелого эпителия и (или) атипических сосудов; обнаружение нетипичной ткани шейки матки, особенно легко ранимой; неровная поверхность ткани шейки матки (плюс ткань); наличие папиллярных разрастаний или изъязвлений; наличие лейкоплакии шейки матки, присутствие установленной методом ПЦР ВПЧ-инфекции. Критерии невключения пациенток в исследование: наличие на момент обследования острых воспалительных заболеваний репродуктивных органов, беременность; хламидийная, цитомегаловирусная и герпесвирусная инфекции урогенитального тракта; экстрагенитальные заболевания в стадии декомпенсации; прием антибактериальных, противовирусных и иммунотропных препаратов на протяжении последних 3 месяцев. При постановке диагноза руководствовались Приказом Министерства здравоохранения и социального развития РФ №808н от 2 октября 2009 г. «Об утверждении порядка оказания акушерско-гинекологической помощи». Диагностика цервикальных интраэпителиальных неоплазий осуществлялась в соответствии МКБ-Х (1995). С целью верификации диагноза и определения распространенности патологических изменений всем больным проводилось стандартное гинекологическое обследование и расширенная кольпоскопия с прицельной (кольпоскопически ориентированной) биопсией шейки матки

аппаратом «ФОТЕК Е80М» (г. Екатеринбург, Россия). Биопсийный материал маркировали, фиксировали в 10%-ном забуференном по Лилли (рН–7,2) формалине и подвергали гистологическому исследованию с использованием общепринятых гистологических методик. Для окрашивания микропрепаратов применяли растворы красителей, приготовленные общепринятыми методами [5]. Статистический анализ выполнен при помощи программного пакета Biostat. При проведении статистической обработки результатов определяли процент больных, обладающих изучаемым признаком, от общего числа пациентов в группе. Для оценки существенности различий между распределением качественных признаков в изучаемых выборках применяли критерий χ^2 и критерий Z [1]. За критический уровень значимости выявленных различий принимали $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

У наблюдаемых пациенток при проведении кольпоскопии отмечали наличие зон гиперемии, лейкоплакии, патологических сосудов, сосочковых образований, представляющих собой возвышения эпителия. При пробе с уксусной кислотой у всех пациенток выявлено появление ацидофилии эпителия. Визуальные изображения пунктации и мозаики, образованные соединительнотканно-сосудистыми возвышениями и соответствующие клеточной интраэпителиальной пролиферации, встречались у 76 (72,38%) пациенток. Ободки вокруг устьев выводных протоков желез – у 100% взятых под наблюдение. При проведении пробы с раствором Люголя наличие йоднегативных зон было выявлено у 100% женщин, наличие неоднородных зон йода, косвенно свидетельствующее об инфицировании ВПЧ, – также у всех больных. У 66 пациенток отмечались проявления цервицита.

Таким образом, при проведении кольпоскопии были выявлены макроскопические признаки патологии шейки матки. Но, как известно, аналогичные кольпоскопические изменения могут иметь место при различных патофизиологических процессах [4], в связи с чем следующим этапом нашей работы явилось проведение гистологического исследования.

Проводя анализ гистологических препаратов, мы систематизировали изучаемую выборку по степени CIN. В исследуемой когорте пациенток с CIN I было 39, с CIN II – 24, с CIN III – 12. Группу сравнения составили 30 пациенток без CIN, но с доказанной при помощи ПЦР-исследования ВПЧ-инфекцией.

В группе сравнения (отсутствие CIN на фоне имеющейся ВПЧ-инфекции, доказанной результатами ПЦР-обследования) строение эпителиального пласта типичное (многослойный плоский эпителий) без признаков дисплазии, но часто с гипер- и паракератозом. В группе с CIN I отмечалась дисплазия базальных слоев плоского эпителия – не более одной трети (нижней) эпителиального пласта. Клетки верхних двух третей остаются зрелыми, хотя в них и обнаруживаются дистрофические изменения. В группе с CIN II находили более выраженные диспластические изменения многослойного плоского эпителия эктоцервикса, выражающиеся в гиперхромии ядер, их неправильной форме, нарушении стратификации эпителиального пласта и изменении созревания эпителиальных клеток – появление клеток, подобным базальным, в вышележащих слоях эктоцервикса. Патологически измененные клетки занимали у пациенток этой группы до двух третей эпителиального пласта. В группе пациенток с CIN III диспластические изменения плоского эпителия распространялись на более двух третей эпителиального пласта; дифференциация слоев практически не прослеживалась. Параллельно отмечалось нарастание выраженности

атипии – повышение ядерно-цитоплазматического отношения, гиперхроматоз и полиморфизм ядер с неравномерным распределением хроматина (рис. 1).

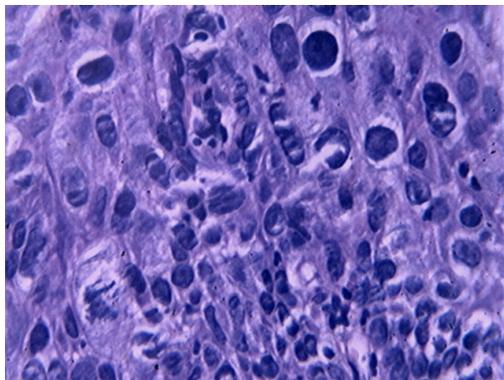


Рис. 1. Выраженная атипия эпителиальных клеток в эктоцервиксе у пациентки с CIN III: увеличение размеров ядер, ядерный полиморфизм, митозы. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 600$

При микроскопическом исследовании образцов шейки матки, окрашенных гематоксилином и эозином, в исследуемой выборке зона трансформации определялась у 45 пациенток: у 17 (43,59%) женщин с CIN I, у 18 (75,0%) – с CIN II, у 10 (83,33%) – с CIN III и у 15 (50%) – в группе сравнения. При проведении гистологического исследования зоны трансформации в изучаемой выборке мы также обращали внимание на выявление атипии железистого (однослойного столбчатого) эпителия. Согласно современным представлениям, цервикальная glandулярная интраэпителиальная неоплазия (CGIN), или цервикальная glandулярная атипия, – это предшествующие аденокарциноме изменения железистого эпителия шейки матки, вызывается многими факторами, в том числе – онкогенными типами ВПЧ, нередко сопровождается CIN [2]. При проведении гистологического анализа мы выявляли у наблюдаемых пациенток дисплазию железистого эпителия разной степени. Так, в группе сравнения (ВПЧ без CIN) CGIN I была обнаружена у 46,67% больных (от количества па-

циентов с определяемой в гистологических препаратах зоной трансформации), в группе с CIN I – CGIN I выявлена у 52,94% пациенток (от общего числа случаев выявления зоны трансформации в группе), в группе с CIN II CGIN I определялась у 33,33%, CGIN II – у 16,67% (от количества пациенток с определяемой в препаратах зоной трансформации) и, наконец, в группе с CIN III CGIN I определялась у 50,0%, CGIN II – у 20,0% и CGIN III (рис. 2) – у 10,0% больных (от числа пациенток с визуализируемой зоной трансформации в гистологических препаратах).

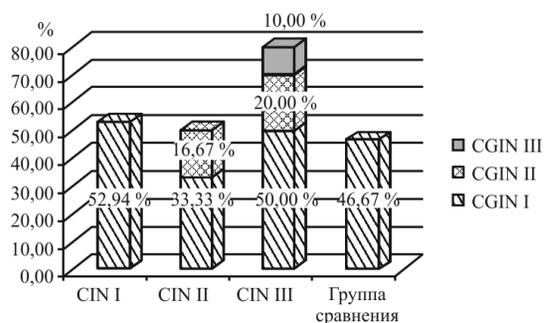


Рис. 2. Выявление дисплазии однослойного столбчатого эпителия в исследуемых группах

Гипер- и паракератоз верхних слоев плоского эпителия отмечался у 57 пациенток; в группе с CIN I – у 26, что составило 66,67% (таблица). У больных с CIN II и CIN III отмечались ограниченные участки гипер- и паракератоза: у 10 (41,66%) больных с CIN II и 2 (16,66%) с CIN III. В группе сравнения (ВПЧ-инфекция без признаков дисплазии многослойного плоского эпителия) признаки гипер- и паракератоза диагностированы у 6 (26,66%) женщин.

Койлоцитоз выявлен у 27 (69,23%) пациенток в группе с CIN I (рис. 3), у 15 (62,5%) – с CIN II. В группе с CIN III у одной (8,33%) женщины встречались единичные койлоциты, в группе сравнения – у 21 (70,0%) пациентки. Нередко вместе с койлоцитозом в качестве еще одного косвенного признака наличия ВПЧ-инфекции встречалась васкуляризация эпителиального пласта (см. рис. 3).

Результаты гистологического исследования шейки матки у пациенток с ВПЧ-инфекцией

Показатель	Группа сравнения, n=30 (% больных в группе)	CIN I, n=39 (% больных в группе)	CIN II, n=24 (% больных в группе)	CIN III, n=12 (% больных в группе)
Зона трансформации	50,0	43,59	75,0*	83,33*
Гипер- и паракератоз	26,66	66,67*	41,66*	16,66
Койлоцитоз	70,0	69,23	62,5	8,33*
Цервицит	50,0	61,54	75,0*	75,0*

Примечание: * $p < 0,05$ по отношению к группе сравнения; метод статистического анализа – критерий χ^2 ;
$p < 0,05$ по отношению к группе сравнения; метод статистического анализа – критерий Z.

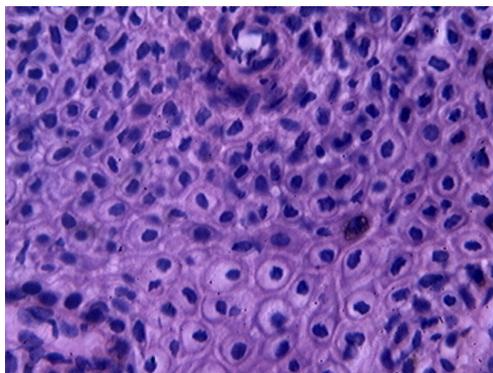


Рис. 3. Койлоцитоз и новообразование кровеносных сосудов в толще эпителиального пласта как признаки ВПЧ-инфекции у пациентки с CIN I. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 600$

Морфологические проявления цервицита обнаружены у 24 (61,54%) пациенток с CIN I, у 18 (75,0%) – с CIN II, у 9 (75,0%) – с CIN III и у 15 (50,0%) – в группе сравнения (см. таблицу). При этом у пациенток группы сравнения так же, как и в группе с CIN I, преимущественно отмечались проявления активного воспалительного процесса, включая формирование микроабсцессов в собственной пластинке слизистой оболочки (11 человек – 73,33% от всех пациенток с цервицитом в группе сравнения, и 18 человек – 75,0% от всех пациенток с цервицитом в группе CIN I). В группах с CIN II, CIN III преобладали хронические воспалительные изменения в форме фиброза или проявля-

ния острых воспалительных изменений (инфильтрация лейкоцитами) на фоне хронических (выраженный фиброз). Наличие фиброзных изменений документировано окраской препаратов пикрофуксином по Ван Гизону. В собственной пластинке слизистой оболочки шейки матки отмечались отек тканей и полнокровие сосудов, а также воспалительная инфильтрация разной степени выраженности, фиброзные изменения и кисты в строме шейки.

Таким образом, у пациенток с ВПЧ-инфекцией отмечается несколько морфологических вариантов изменений слизистой оболочки шейки матки, что зависит от наличия и степени дисплазии многослойного плоского эпителия. Установлено, что по мере прогрессирования CIN выраженность таких признаков ВПЧ-инфекции, как койлоцитоз и проявления гипер- и паракератоза, уменьшается. Кроме того, наблюдается тенденция к хронизации воспалительных изменений в собственной пластинке слизистой оболочки шейки матки по мере нарастания степени CIN, а также отмечается нарастание степени цервикальной glandулярной интраэпителиальной неоплазии (CGIN).

Полученные результаты не противоречат литературным данным – в последние годы появляется все больше сведений о том, что CIN I морфологически соответствует продуктивной папилломавирусной инфекции и представляет собой обратимый реге-

нераторно-воспалительный процесс, в то время как морфологические признаки, соответствующие CIN II и CIN III, чаще всего обсуждаются в контексте неоплазии [7, 2].

Выводы

1. У пациенток с ВПЧ-инфекцией отмечается несколько морфологических вариантов изменений слизистой оболочки шейки матки, что зависит от наличия и степени дисплазии многослойного плоского эпителия.

2. По мере прогрессирования CIN выраженность таких признаков ВПЧ-инфекции, как койлоцитоз и проявления гипер- и паракератоза, уменьшается.

3. Наблюдается тенденция к хронизации воспалительных изменений в собственной пластинке слизистой оболочки шейки матки по мере нарастания степени CIN.

4. По мере нарастания степени CIN отмечается также увеличение степени цервикальной glandулярной интраэпителиальной неоплазии (CGIN).

Библиографический список

1. Гланц С. Медико-биологическая статистика. М.: Практика 1999; 459.
2. Данилова Н. В., Андреева Ю. Ю., Завалишина Л. Э. и др. Опухоли шейки матки: морфологическая диагностика и генетика: руководство для врачей / под ред. Ю. Ю. Андреевой, Г. А. Франка. М.: Практическая медицина 2012; 115.
3. Кузнецова М. Е. Иммуногистохимическая оценка пролиферативной активности и репаративных способностей плоскоклеточного рака шейки матки как показателей эффективности лучевой терапии: дис. ... канд. мед. наук. СПб. 2008; 25.
4. Мариетта Ж., Декамп Ф. Кольпоскопия. Метод и диагностика / под общ. ред. проф. В. Н. Прилепской. М.: МЕДпресс-информ 2009; 200.
5. Саркисов Д. С., Перов Ю. Л. Микроскопическая техника: руководство. М.: Медицина 1996; 544.
6. Фролова И. И., Бабиченко И. И. Клинико-морфологические исследования дискератозов шейки матки и цервикальных эпителиальных неоплазий. Вестник РУДН. Сер. Медицина 2004; 1 (25): 79–86.
7. Wright T. C., Kurman R. J., Ferenczy A. Precancerous lesions of the cervix. In: Blaunstein's pathology of the female genital tract / ed. by R. J. Kurman. New York: Springer 2002; 253–325.

Материал поступил в редакцию 17.06.2013