

Казачкова Э.А.¹, Казачков Е.Л.², Шумилина К.С.², Воропаева Е.Е.¹

Структура и условия возникновения дискератоза шейки матки

1 - Кафедра акушерства и гинекологии ГБОУ ВПО ЧелГМА Минздрава России, 2 - кафедра патологической анатомии ГБОУ ВПО ЧелГМА Минздрава России, г. Челябинск

Kazachkova E.A., Kazachkov E.L., Shumilina K.S., Voropaeva E.E.

Structure and conditions for the occurrence of the cervix dyskeratosis

Резюме

Дискератозы шейки матки наблюдаются преимущественно в позднем репродуктивном возрасте женщины, крайне редко (3,5%) встречаются в изолированном виде. чаще (96,5%) с дискератозом ассоциированы одна, две и более цервикопатий. Среди последних во всех случаях регистрируются воспалительные поражения шейки матки. В анамнезе 79,5% пациенток с дискератозом шейки матки имеют место деструктивные методы лечения патологии экзоцервикса. Косвенные структурные признаки папилломавирусной инфекции шейки матки выявлены в 76% наблюдений, из них у 7,6% пациенток диагностирована CIN I, II с кератинизацией. Особенности сочетаний цервикального дискератоза с другими патологическими процессами в шейке матки позволяют более дифференцированно подойти как к диагностике, так и к планированию лечения терапии ассоциаций цервикопатий.

Ключевые слова: дискератоз шейки матки

Summary

Dyskeratosis of the cervix occurs mainly in late reproductive-aged women, is extremely rare (3.5%) occur in isolation, most (96.5%) associated with dyskeratosis one, two or more cervicopathy. Among the latter, in all cases detected inflammatory lesions of the cervix. In the history of 79.5% of patients with dyskeratosis of the cervix occur destructive treatments exocervix pathology. Indirect structural features of HPV infection of the cervix detected in 76% of patients, of whom 7.6% of patients diagnosed with CIN I, II with keratinization. Features combination cervical dyskeratosis other pathological processes in the cervix that allow a more differentiated approach to both diagnosis and treatment planning for therapy associations cervicopathy.

Keywords: dyskeratosis of the cervix occurs

Введение

Проблема профилактики и лечения патологии шейки матки продолжает оставаться актуальной в связи с эпидемиологическим увеличением частоты папилломавирусной инфекции и распространённости рака шейки матки. Особое место среди цервикопатий занимает лейкоплакия шейки матки, структура и условия возникновения которой изучены недостаточно.

Воспалительные поражения шейки матки с последующим репаративным процессом, а также изменения экзоцервикса, не связанные с воспалением, зачастую сопровождаются формированием акантоза, пара- и гиперкератоза, что обуславливает появление на влагалищной порции шейки матки белесоватых пятен и соответствует клиническому понятию «лейкоплакия» [1-4].

Термин «лейкоплакия» (греч. λευκό – белый; πλάκα – плитка, пластинка) уже более 150 лет используется в отечественной литературе и клинической практике [5]. В МКБ-10 лейкоплакия шейки матки отражена в рубрике N88.0 блока рубрик N88-N98 «Невоспалительные болез-

ни женских половых органов» [6]. Однако анализ зарубежных источников последних лет [7-9] показал, что этот термин редко используется применительно к поражению шейки матки, хотя для обозначения лейкоплакии другой локализации (вульвы, влагалища, слизистой оболочки полости рта и пр.) применяется широко.

По мнению ряда патоморфологов [10-12], разнообразные структурные изменения слизистой оболочки шейки матки, так или иначе связанные с наклонностью к ороговению (лейкоплакия), следует объединять под общим названием «дискератоз». Согласно современным представлениям, дискератоз шейки матки является полиэтиологическим, в абсолютном большинстве наблюдений вторичным патологическим процессом по отношению к другим цервикопатиям. При этом к развитию цервикального дискератоза предрасполагают многие факторы: перенесенные инфекционные заболевания, нарушения иммунного статуса и гормонального гомеостаза, травматические воздействия на шейку матки различного генеза, неадекватное лечение цервикальной патологии и др.

Цервикопатии с дискератозом как предраковые состояния оцениваются по-разному. Так называемую простую лейкоплакию шейки матки без атипии (дискератоз без клеточной атипии) относят к гипер- и паракератозу и трактуют как фоновый патологический процесс, а лейкоплакию с атипией – к цервикальной интраэпителиальной неоплазии (CIN с кератинизацией) различной степени тяжести, при этом CIN II-III ст. и рассматривают как предраковое поражение шейки матки [13-16].

Сегодня представляется крайне важным исследование как фоновых, так и предраковых заболеваний шейки матки, поскольку рак экзоцервикса является одной из наиболее серьезных медицинских и социальных проблем. Вместе с тем, прогностически разные варианты цервикального дискератоза макроскопически могут выглядеть одинаково в виде утолщения белого цвета, обычно несколько возвышающегося над поверхностью экзоцервикса.

В связи с изложенным считаем целесообразным сохранить клинический диагноз «лейкоплакия шейки матки», основанный на визуальной характеристике процесса и являющийся облигатным показанием к биопсии экзоцервикса. При гистологическом исследовании цервикобиоптата патолог, не наблюдая в микроскоп «белого пятна», обязан дифференцированно подойти к трактовке структурных изменений, сопровождающихся пара- и гиперкератозом, а затем, сопоставив макро- и микроскопические картины перестройки экзоцервикса, оформить патоморфологическое заключение о сущности патологического процесса.

Таким образом, лейкоплакию шейки матки можно отнести к группе актуальных проблем современной гинекологии. При этом следует иметь в виду, что ключом к снижению заболеваемости раком шейки матки являются ранняя, в первую очередь, морфологическая диагностика, своевременное и адекватное лечение фоновых и предраковых заболеваний экзоцервикса, в том числе и лейкоплакии, а также других цервикопатий, часто ассоциирующихся с дискератозом.

Целью исследования явилось изучение структурных особенностей, частоты и условий возникновения различных форм дискератоза шейки матки у женщин репродуктивного возраста.

Материалы и методы

Изучена медицинская документация и выполнено комплексное морфологическое исследование цервикобиоптатов от 426 пациенток репродуктивного возраста с аномальными состояниями слизистой оболочки шейки матки, выявленными при расширенной кольпоскопии.

После фиксации в 10% нейтральном формалине тканевые материалы заливали в парафин по принятой методике [17]. Во всех случаях парафиновые срезы толщиной 5-7 мкм окрашивали гематоксилином и эозином для общей оценки состояния эпителиальных структур и стромы.

При изучении гистологических препаратов слизистой оболочки шейки матки, согласно рекоменда-

ям «Протокола экспертизы образцов от больных раком шейки матки» [18], учитывали следующие параметры: топографию процесса, форму и активность хронического цервицита [19], степень выраженности фиброза, а также образование и состояние лимфатических узелков в слизистой оболочке шейки матки.

Для выявления взаимосвязей между изучаемыми факторами был использован комплексный статистический анализ полученных количественных и порядковых величин.

Результаты и обсуждение

Анализ биопсийных материалов показал, что в 171 (40,1%) случае гистологически верифицирован дискератоз шейки матки. Следует отметить, что клинически диагноз лейкоплакии экзоцервикса был установлен лишь у 87 (50,9%) этих женщин.

Наиболее часто цервикальный дискератоз встречался в возрастных группах 36-40 лет (23,4%) и 41-45 лет (25,1%).

В ходе анализа социального статуса пациенток с цервикальным дискератозом установлено, что подавляющее большинство женщин (121; 70,8%) имеют среднеспециальное и высшее образование, заняты в сфере обслуживания и регулярно посещают гинеколога.

Основная жалоба пациенток – патологические выделения из половых путей.

Более половины (113; 66%) женщин с лейкоплакией шейки матки имеют в анамнезе роды, 94 (54,9%) – хирургические аборты, 24 (14%) – самопроизвольные выкидыши, а у 136 (79,5%) пациенток ранее проводились деструктивные методы лечения патологии шейки матки.

Почти в половине случаев (78; 45,6%) в анамнезе регистрировались возбудители инфекций, передающихся половым путем (чаще – генитальные микоплазмы, вирусы папилломы человека, хламидии, трихомонады), в 101 (59%) наблюдении – дисбиотические состояния микробиотоза влагалища. При этом следует отметить, что барьерную контрацепцию предпочитали лишь 13,7% женщин, гормональную – 5,1%, основная же масса пациенток контрацепцией пренебрегали. У 54 (31,5%) в анамнезе встречались хронический эндометрит и хронический аднексит с гипофункцией яичников (недостаточность лютеиновой фазы).

Морфологическая картина дискератоза (лейкоплакии) шейки матки характеризовалась следующими структурными изменениями многослойного плоского эпителия: утолщение покровного эпителиального пласта; наличие рогового слоя на поверхности эпителия в виде тонких безъядерных структур, состоящих из кератина, который в норме отсутствует (гиперкератоз); наличие зернистого слоя, который расположен под роговым и представлен несколькими рядами клеток, цитоплазма которых заполнена умеренным количеством базофильных гранул (паракератоз); рассеянной или очаговой лимфоидной инфильтрацией подэпителиальной соединительной ткани.

Нередко структурным компонентом дискератоза

шейки матки являлся акантоз, который представлял собой погружение эпителия экзоцервикса в подлежащие ткани вследствие пролиферации клеток парабазального слоя. Как указывает Н.И. Кондриков [2], акантоз в зоне трансформации эпителия шейки матки развивается в результате плоскоклеточной метаплазии в криптах эндоцервикального типа с последующей его дифференцировкой в многослойный плоский эпителий.

В 6 (3,5%) случаях лейкоплакия шейки матки была изолированной, в виде простой формы, а в остальных 165(96,5%) наблюдениях имелось сочетание двух и более цервикопатий. Простая лейкоплакия шейки матки характеризовалась явлениями гипер- и паракератоза с сохранностью вертикальной анизоморфности. Гипер- и паракератоз наиболее часто захватывали поверхностные слои покровного эпителиального пласта, но иногда эти изменения мы встречали на границе функционального и промежуточного слоёв эпителия экзоцервикса.

Во всех случаях сочетанных цервикопатий лейкоплакия была ассоциирована с хроническим цервицитом различной степени активности воспалительного процесса. В генезе хронического цервицита преобладали микробные ассоциации, включая вирусы папилломы человека семейства А9 (135; 78,9%). В цервикобиоптатах 130(76%) женщин мы обнаружили косвенные морфологические признаки папилломавирусной инфекции (койлоцитоз).

У 30 (17,5%) женщин с дискератозом шейки матки, наряду с хроническим цервицитом, регистрировали незавершённую зону трансформации («эктопию») цервикального эпителия в виде «заживающего» либо «стационарного эндоцервикоза», у 22 (12,9%) – рубцовые изменения экзоцервикса, у 4 (2,3%) – полипы цервикального канала.

В 10 (5,8%) наблюдениях цервикального дискератоза выявлена CIN I, в 3 (1,8%) – CIN II с кератинизацией на фоне хронического цервицита умеренной либо высокой степени активности с косвенными морфологическими признаками папилломавирусной инфекции. При этом в шейке матки наблюдались своеобразные «двухслойные» изменения. В верхнем «слое» отмечены структурные перестройки, сходные с теми, которые мы наблюдали при простой лейкоплакии шейки матки – гипер- и паракератоз с явлениями более или менее выраженного акантоза. В «нижнем» слое обнаруживали пролиферативную активность камбиальных клеток с мозаичными признаками атипизма эпителиоцитов. Иногда эти изменения сочетались с выраженным акантозом и нечёткостью волокнистой субстанции подэпителиальной стромы.

В исследованном нами материале цервикальный дискератоз в изолированном виде встретился всего в 3,5% наблюдений и был представлен простой формой лейкоплакии шейки матки. В остальных наблюдениях (96,5%) отмечено сочетание двух и более цервикопатий, при которых обязательным компонентом был пара- и гиперкератоз (дискератоз) экзоцервикса и хронический цервицит различной степени активности, что сопровождалось наличием этиологически значимых микробных ассоциаций, включающих в 78,9% вирус папилломы

человека высокого канцерогенного риска. При этом койлоцитоз как косвенный маркёр папилломавирусной инфекции зарегистрирован в 76% наблюдений. Это может явиться свидетельством роли инфекционного фактора в генезе лейкоплакии, на что указывают и другие авторы [20-22].

У 5,8% пациенток диагностирована CIN I с кератинизацией, у 1,8% – CIN II с кератинизацией, последнее было расценено как предраковое состояние шейки матки [23,24], а к решению вопроса о тактике ведения этих больных были привлечены онкогинекологи.

Полагаем, что определенную этиологическую нагрузку в генезе цервикального дискератоза могут нести и дисгормональные процессы, в частности, ассоциированный с лейкоплакией шейки матки эндоцервикоз, отмеченный нами в 17,5% наблюдений. По материалам В.Н. Прилепской [25], у 35,5% женщин репродуктивного возраста возникновению лейкоплакии шейки матки предшествуют перенесенные инфекционно-воспалительные заболевания матки и придатков на фоне нарушения менструальной функции по типу олигоменореи, а у 64,5% – по типу неполноценной лютеиновой фазы. На фоне лютеиновой недостаточности обычно регистрируется относительная гиперэстрогения, что стимулирует пролиферативную активность многослойного плоского эпителия, ведет к утолщению покровного пласта, базальноклеточной гиперактивности, пара- и гиперкератозу [11,26]. На нашем материале, хронический эндометрит и хронический сальпингофорит с недостаточностью лютеиновой фазы встретились у 31,5% женщин с дискератозом шейки матки.

Следует отметить, что у 79,5% женщин ранее проводились деструктивные методы лечения патологии шейки матки, что может свидетельствовать о значимости механической травмы экзоцервикса в генезе лейкоплакии [27,28].

Заключение

У современных женщин патология шейки матки регистрируется преимущественно в виде ассоциаций цервикопатий, в структуре которых высока частота различных форм цервикального дискератоза (40,1%).

Практически во всех случаях дискератоз шейки матки ассоциирован с хроническим цервицитом (96,5%), при этом высока роль папилломавирусной инфекции (78,9%). В 7,6% наблюдений регистрируется CIN I, II с кератинизацией, в 17,5% – незавершённая зона трансформации (эктопия) цилиндрического эпителия шейки матки, в 12,9% – рубцовые изменения экзоцервикса, в 2,3% случаев – полипы цервикального канала.

Дискератоз шейки матки наблюдается преимущественно у женщин позднего репродуктивного возраста. Для них характерны высокая частота инфекционно-воспалительных заболеваний, дисбиотических состояний микробиоценоза влагалища, большое число хирургических аборт и деструктивных методов лечения заболеваний шейки матки. Полагаем, что сочетание инфекционно-воспалительного фактора и травматиче-

ских воздействий на шейку матки следует считать необходимыми и достаточными условиями возникновения дискератоза шейки матки.

Выявленные особенности сочетаний цервикального дискератоза с другими патологическими процессами в шейке матки позволят более дифференцированно подойти как к диагностике, так и к планированию терапии ассоциаций цервикопатий. ■

Э.А. Казачкова, д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры акушерства и гинекологии ГБОУ ВПО

ЧелГМА Минздрава России, г. Челябинск; Е.Л. Казачков, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой патологической анатомии ГБОУ ВПО ЧелГМА Минздрава России, г. Челябинск; К.С. Шумилина, аспирант кафедры патологической анатомии ГБОУ ВПО ЧелГМА Минздрава России, г. Челябинск; Е.Е. Воронаева, д-р мед. наук, ассистент кафедры акушерства и гинекологии ГБОУ ВПО ЧелГМА Минздрава России, г. Челябинск; Автор, ответственный за переписку - профессор Е.Л. Казачков, 454052, г. Челябинск, а/я 6123. тел. 8(351)2320145; mob. 89123233974, e-mail: doctorkel@narod.ru

Литература:

1. Прилепская В.Н. Лейкоплакия шейки матки. В кн.: Заболевания шейки матки, влагалища и вульвы. М: «МЕДпресс»; 2000; 84-93.
2. Кондриков Н.И. Патология матки. М: Практическая медицина; 2008.
3. Грибанова С.Н., Хрипунова Г.И. Современные представления об этиологии, патогенезе, методах диагностики и лечения фоновых и предраковых заболеваний шейки матки. Саратов. науч.-мед. журн. 2008; 2(20): 18-23.
4. Прилепская В.Н. Новые технологии в профилактике рака шейки матки. Новые технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний. М: «МЕДпресс-информ»; 2010; 241-42.
5. Василевская Л.Н. Кольпоскопия. М: Медицина; 1986.
6. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем. Десятичный пересмотр. Т.1 (часть 2). Всемирная организация здравоохранения. Женева; 1995.
7. Dallenbach-Hellweg G., von Knebel Doeberitz M., Trunk M.J. Color Atlas of Histopathology of the Cervix Uteri. 2nd ed. Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2006.
8. Nucci M.R., Oliva E. Gynecologic Pathology. London Elsevier Churchill Livingstone; 2009.
9. Crum Ch.P., Nucci M.R., Lee K.R., eds. Diagnostic Gynecologic and Obstetric Pathology. 2nd ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2011.
10. Яковлева И.А., Кукутэ Б.Г. Морфологическая диагностика предопухолевых процессов и опухолей матки по биопсиям и соскобам. Кишенев: «Штиинца»; 1979.
11. Хмельницкий О.К. Цитологическая и гистологическая диагностика заболеваний шейки и тела матки. СПб: СОТИС; 2000.
12. Краснопольский В.И. (ред.) Патология влагалища и шейки матки. М: «Медицина»; 1997.
13. Гольберт З.В., Гош Т.Е. Морфология предрака и начальных форм рака шейки матки. Современные принципы диагностики и лечения рака шейки матки. М: 1969; 35-44.
14. Яковлева И.А., Черный А.П., Ботнарь Э.Р. Эпителлий шейки матки в процессе малигнизации. Кишенев: «Штиинца»; 1981.
15. Singer A., Monaghan J.M. Lower Genital Tract Precancer. 2nd ed. London Blackwell Science; 2000.
16. Jordan J.A., Singer A. The Cervix. 2nd ed. Oxford: Blackwell Publishing; 2006.
17. Меркулов Г.А. Курс патологистологической техники. Л: 1969.
18. Kurman R.J., Amin M.B. Protocol for the Examination of Specimens From Patients With Carcinomas of the Cervix. Arch. Pathol. Lab. Med. 1999; 123: 55-61.
19. Чигринцев О.В. Этиологические и патогенетические аспекты оптимизации и диагностики хронических цервицитов (диссертация канд. мед. наук). Челябинск: 2004; 1-175.
20. Олина А.А. Вирусно-бактериальные инфекции и патология шейки матки. Материалы Междунар. науч.-практ. конф. «Профилактика рака шейки матки: взгляд в будущее» М: 2008; 104-5.
21. Zheng M.J., Zhao H.L., Di J.P. Association of human papillomavirus infection with other microbial pathogens in gynecology. Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi 2010; 45(6): 424-8.
22. Андосова Л.Д. Исследование биоценозов урогенитального тракта у женщин с патологией шейки матки. Уральский мед. журнал 2011; 3: 22-5.
23. Bosch F.X., Burchell A.N. Epidemiology and natural history of human papillomavirus infections and type-specific implications in cervical neoplasia. Vaccine 2008; 19(26: Suppl.10): K1-16.
24. Boccardo E. Lepique A.P., Villa L.L. The Role of Inflammation in HPV Carcinogenesis. Carcinogenesis 2010; 31(11): 1905-12.
25. Прилепская В.Н. (ред.) Заболевания шейки матки, влагалища и вульвы. 3-е изд. - М: «МЕДпресс»; 2003.
26. Сидорова И.С., Леваков С.А. Фоновые и предраковые процессы шейки матки. М: 2006.
27. World Health Organization (WHO). Comprehensive cervical cancer control. A guide to essential practice. Geneva: WHO Press 2006.
28. Короленкова Л.И. Клинические и технические особенности электрохирургической конизации шейки матки у больных цервикальной интраэпителлиальной неоплазией III. Акушерство и гинекология 2012; 3: 54-9.