

**А.А. Гришкина, К.Ю. Игнатова, А.Г. Малыгин,
А.В. Спирин, Е.С. Ворошила
ЦЕРВИКАЛЬНАЯ ИНТРАЭПИТЕЛИАЛЬНАЯ НЕОПЛАЗИЯ,
АССОЦИИРОВАННАЯ С ВИРУСОМ ПАПИЛЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА:
МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ И МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ
ПАРАЛЛЕЛИ**

Кафедра патологической анатомии
Кафедра микробиологии, вирусологии и иммунологии
ГБОУ ВПО Уральский Государственный медицинский университет
Екатеринбург, Российская Федерация

**A.A. Grishkina, K.Y. Ignatova, A.G. Malygin, A.V. Spirin, E.S. Voroshilina
CERVICAL INTRAEPITHELIAL NEOPLASIA,
ASSOCIATED WITH HUMAN PAPILLOMA VIRUS: MORPHOLOGICAL
AND MOLECULAR GENETIC PARALLELS**

Department of Pathological Anatomy
Department of Microbiology, Virology and Immunology
Ural State Medical University
Yekaterinburg, Russian Federation

Контактный e-mail: xumukys.ru@mail.ru

Аннотация. В статье рассмотрены результаты клинимо - морфологического сопоставления тяжести цервикальной интраэпителиальной неоплазии (CIN) с данными ПЦР-диагностики вируса папилломы человека. Установлено, что тяжесть CIN определяется типом вируса и его онкогенной нагрузкой. Предложено рассматривать CIN лёгкой, средней и тяжёлой степени как самостоятельные клинимо-морфологические формы вирусного поражения эпителия экзоцервикса.

Annotation. The article describes the results of clinical - morphological comparison of the severity of cervical intraepithelial neoplasia (CIN) with the data of PCR diagnosis of human papillomavirus. We discovered that the severity of CIN depends on the type of virus and its oncogenic load. It is proposed to consider CIN mild, moderate and severe level as independent clinical and morphological forms of viral infection of ekzotserviks .

Ключевые слова: цервикальная интраэпителиальная неоплазия, вирус папилломы человека, патологическая анатомия

Keywords: cervical intraepithelial neoplasia, human papillomavirus, pathological anatomy.

Рак шейки матки (РШМ) является одной из наиболее частых злокачественных опухолей женских половых органов. Ежегодно в мире

выявляется около 500 тыс. новых случаев РШМ [1], а по данным ВОЗ, в 2012 году в мире было зафиксировано 266 000 случаев смерти от этого заболевания, что составило 7,5% от всех летальных случаев от рака в целом [4]. Этиологическим фактором РШМ является вирус папилломы человека (ВПЧ). В настоящее время известно более 190 типов этого вируса, обладающих различным онкогенным потенциалом. Роль ВПЧ в онкогенезе реализуется через специфические изменения в эпителии экзоцервикса, называемые «цервикальная интраэпителиальная неоплазия» («cervical intraepithelial neoplasia» – CIN). По тяжести поражения эпителия выделяют несколько степеней CIN: лёгкую (CIN 1), среднюю (CIN 2) и тяжёлую (CIN 3). Современная парадигма развития РШМ основана на этапности прогрессии CIN от лёгкой степени до тяжёлой [4]. Согласно этой концепции для развития онкопроцесса требуются годы. Однако, в онкогинекологической и морфологической практике нередки случаи диагностики РШМ в молодом возрасте. В связи с этим актуальной проблемой представляется изучение вопросов, связанных с ранним выявлением CIN и прогнозированием скорости её трансформации в РШМ в зависимости от генотипа ВПЧ.

Цель исследования – выявить особенности морфологических изменений в цервикальном эпителии в зависимости от типа ВПЧ на основании клинико - морфологического сопоставления тяжести CIN с данными ПЦР-диагностики.

Материалы и методы исследования

Материалом исследования стали результаты обследования 4000 пациенток с патологией шейки матки, выполненные в медико-фармацевтическом центре «Гармония» за 2014-2015 гг. Основную группу составили 62 наблюдения. В качестве критериев включения в группу использовали следующие: 1) наличие CIN разной степени тяжести при гистологическом исследовании биоптатов шейки матки и 2) положительный результат молекулярно-генетического исследования на наличие ДНК ВПЧ с указанием объёма его вирусной нагрузки. В контрольную группу вошли случаи носительства ВПЧ при отсутствии гистологических признаков CIN и ВПЧ в биоптатах шейки матки (n=21). В основной группе, основываясь на морфологической классификации тяжести поражения цервикального эпителия (ВОЗ, BETHESDA SYSTEM, 2001), выделяли 3 подгруппы: CIN1 – лёгкой степени (n=21), CIN2 – средней степени (n=20) и CIN3 – тяжёлой степени (n=21). Молекулярно-генетическое исследование проводилось методом ПЦР и включало 21 тип ВПЧ. При оценке вирусной нагрузки (ГЭ/100000 клеток) показатель менее 3 расценивали как клинически незначимый результат, от 3 до 5 – как клинически значимый и более 5 – как порог прогрессии.[2] Статистическую обработку полученных данных выполняли с помощью программ Microsoft Excel 2007 и «STATISTICA 6». Применяли методы вариационной статистики, дисперсионный анализ и коэффициент корреляции Пирсона. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

В первой подгруппе основной группы средний возраст пациенток составил $32,1 \pm 1,7$ (22-48), во 2-й – $31,6 \pm 1,7$ (22-48) и в 3-й – $33,4 \pm 1,7$ (22-48) лет, в контрольной группе – $31,2 \pm 1,5$ (20-51) год. Статистическое различие между группами не выявлено ($p < 0,05$). В каждой подгруппе основной группы и в контрольной группе при ПЦР-исследовании из 21 типа ВПЧ определялись только 10, а именно: 6, 11, 16, 18, 31, 33, 35, 44, 45, 51 типы (рис.1).

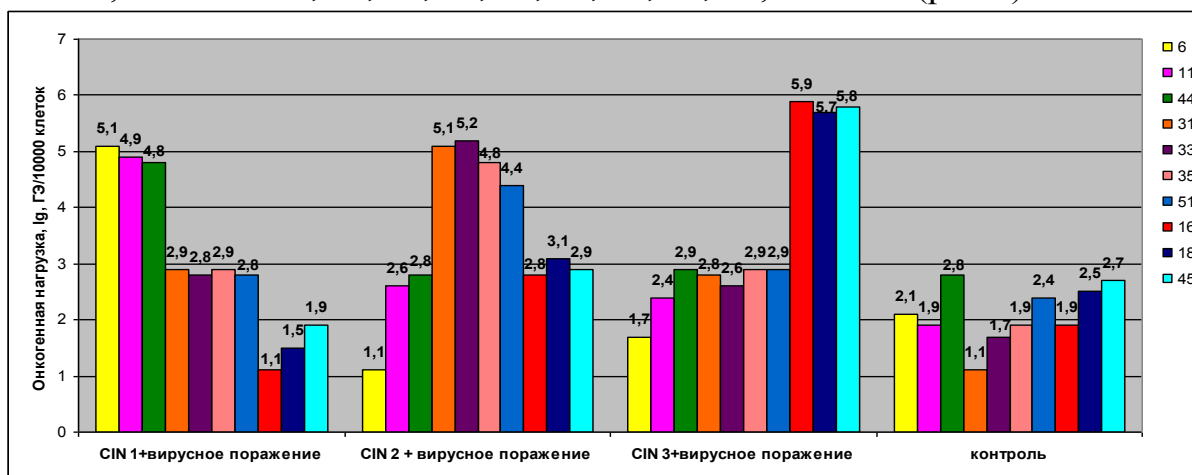


Рис. 1. Характеристика типов ВПЧ и их онкогенной нагрузки в группах

При статистическом анализе получили достоверное различие ($p < 0,05$) между преобладающими типами ВПЧ в подгруппах основной группы.

При CIN1 76% вирусов (13 случаев) приходилось на ВПЧ с низкой онкогенной активностью, из них 28% составил 6 тип (онкогенная нагрузка 5,1 ГЭ/100000 клеток), 21% – 11 тип (онкогенная нагрузка 4,9 ГЭ/100000 клеток) и 19% – 44 тип (онкогенная нагрузка 4,8 ГЭ/100000 клеток). ВПЧ высокого онкогенного риска в данной подгруппе характеризовались клинически незначимой нагрузкой ($1,7 \pm 0,2$ ГЭ/100000 клеток). Морфологические изменения многослойного плоского эпителия экзоцервикса и/или метапластического эпителия характеризовались признаками слабо выраженного вирусного поражения с наличием небольшого количества койлоцитов и расценивались как «малая форма» (рис.2, б). При проведении корреляционно анализа, ВПЧ 6 типа имел сильную прямую корреляцию ($r=0,99$) с тяжестью морфологических изменений (CIN1).

При CIN2 63% вирусов (14 наблюдений) были представлены ВПЧ высокого онкогенно риска, при этом 33 тип составил 27% (онкогенная нагрузка 5,2 ГЭ/100000 клеток), 31 тип – 22% (онкогенная нагрузка 5,1 ГЭ/100000 клеток), 35 и 51 тип – по 10% каждый (онкогенная нагрузка 4,0 и 4,4 ГЭ/100000 клеток соответственно). Остальные типы ВПЧ характеризовались клинически незначимой вирусной нагрузкой ($2,1 \pm 0,3$ ГЭ/100000 клеток). Морфологические изменения в многослойном плоском эпителии трактовались как плоская кондилома в сочетании с признаками умеренно выраженного вирусного поражения (рис.2,в). При корреляционном анализе 33 тип ВПЧ характеризовался сильной прямой связью ($r=0,98$) с тяжестью морфологических изменений (CIN2). В 3-й подгруппе 62% вирусов (14 наблюдений) также были

представлены типами высокого онкогенного риска, из них 30% составил 16 тип (онкогенная нагрузка 5,9 ГЭ/100000 клеток), 25% – 18 тип (онкогенная нагрузка 5,7 ГЭ/100000 клеток) и 15% – 45 тип (онкогенная нагрузка 5,0 ГЭ/100000 клеток). Онкогенная нагрузка ВПЧ низкого онкогенного риска составляла $2,2 \pm 0,4$ ГЭ/100000 клеток. Морфологические изменения в многослойном плоском эпителии трактовались как плоская кондилома с признаками вирусного поражения тяжёлой степени (рис.2, г). При корреляционном анализе 16 тип ВПЧ характеризовался сильной прямой связью ($r=0,99$) с тяжестью морфологических изменений эпителия (CIN3).

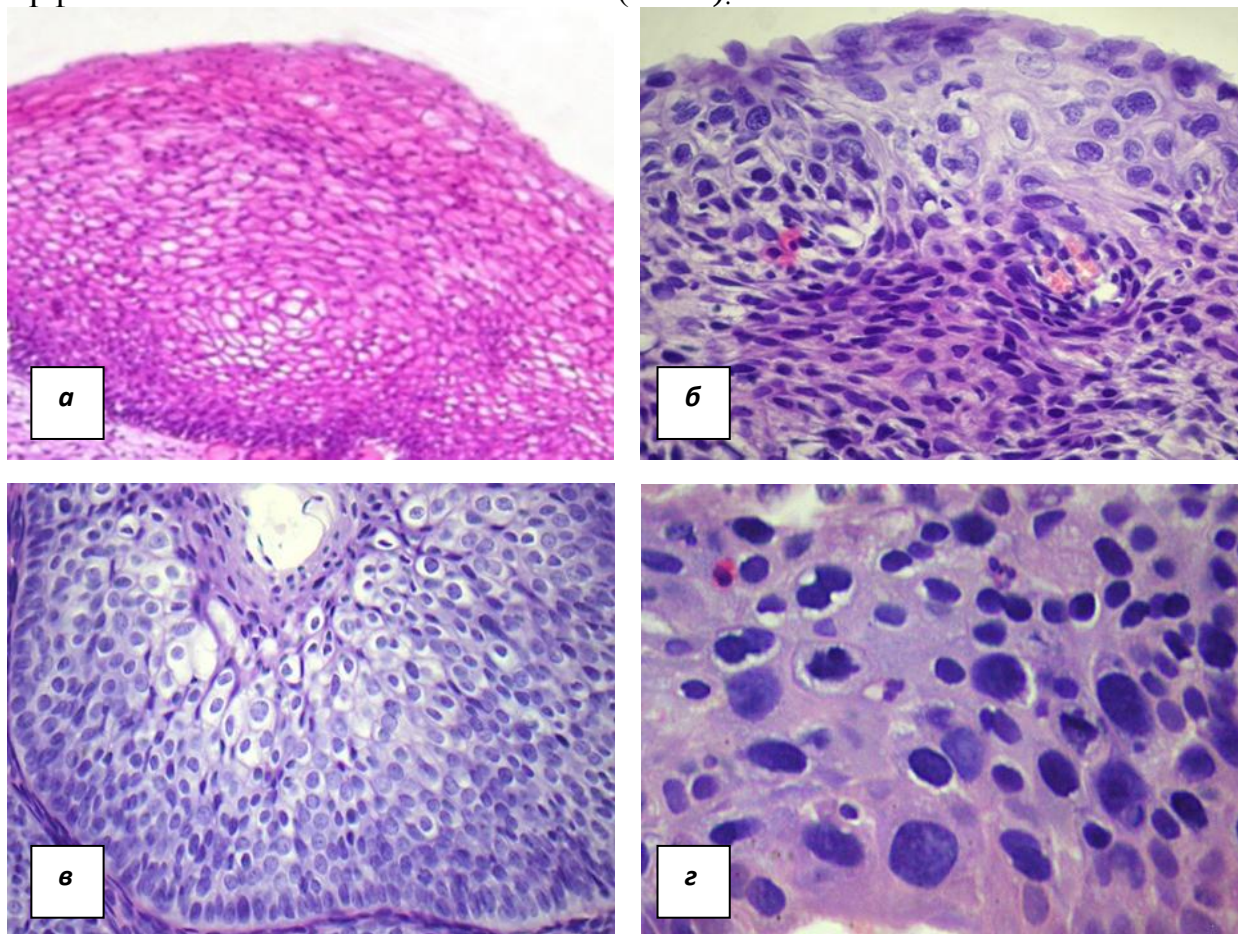


Рис. 2. Патоморфология цервикальной интраэпителиальной неоплазии.
Окр. Г+Э; а,б,в,г – $\times 100$.

а – эпителий экзоцервикса в норме; б – малая форма вирусного поражения – CIN I (лёгкой) степени тяжести; в – плоская кондилома с CIN II (средней) степени тяжести; г – плоская кондилома с CIN III (тяжёлой) степени тяжести

В контрольной группе отмечалось равномерное распределение всех типов ВПЧ, характеризовавшихся клинически незначимой вирусной нагрузкой ($1,8 \pm 0,3$ ГЭ/100000 клеток). Морфологические изменения в многослойном плоском эпителии отсутствовали (рис.2, а).

Результаты проведённого исследования подтверждают положение об этиологической роли ВПЧ в развитии CIN. Однако, при этом нами было

выявлено достоверное статистическое различие между характером морфологических изменений в многослойном плоском эпителии в подгруппах CIN1, CIN2 и CIN3 и вызывающими их типами ВПЧ. Наличие «собственной» этиологии и типичной морфологической картины для каждой из этих подгрупп, позволяет рассматривать их не как стадии единого процесса, а как самостоятельные клинико-морфологические формы. При таком подходе получают своё логическое объяснение случаи развития РШМ в молодом возрасте. Как видно из полученных данных, в прогностическом плане имеет значение не само выявление определённого типа ВПЧ, а его онкогенная нагрузка.

Выводы:

1. Цервикальная интраэпителиальная неоплазия лёгкой, средней и тяжёлой степени, рассматриваемая в настоящее время как стадии единого процесса, на самом деле представляет собой самостоятельные клинико-морфологические формы вирусного поражения эпителия экзоцервикса.

2. Характер морфологических изменений экзоцервикса определяется типом вируса и его вирусной нагрузкой.

3. В прогностическом плане время от инфицирования вирусом папилломы человека до развития рака также зависит от типа вируса и его вирусной нагрузки и определяется тяжестью (формой) цервикальной интраэпителиальной неоплазии.

Литература

1. Наврузова В.С. Анализ результатов хирургического лечения рака шейки матки пациенток фертильного возраста/В.С. Наврузова// Опухоли женской репродуктивной системы, 2015. №3.-С.87-96

2. Нарвская О.В. Вирус папилломы человека. Эпидемиология, лабораторная диагностика и профилактика папилломавирусной инфекции/ О.В. Нарвская// Инфекция и иммунитет, 2011, Т. 1, № 1, с. 15–22)

3. Рахматулина М. Р. Сравнительный анализ методов диагностики и терапии клинических проявлений папилломавирусной инфекции/М. Р. Рахматулина, А. В. Семененко // Вестник дерматологии и венерологии, 2015. т.№ 1.-С.46-53.

4. Роговская С.И., Липова Е.В. Шейка матки, влагалище, вульва. Физиология, патология, кольпоскопия, эстетическая коррекция: руководство для практикующих врачей / под ред. С.И. Роговской, Е.В. Липовой. - М.: Издательство журнала Status Praesens, 2014. - 832 с.

УДК 61:57.086

А.Н. Козинцев, Е.А. Новикова, В.Я. Крохалев
ОСОБЕННОСТИ ЭКСПРЕССИИ ЯДЕРНЫХ ФЕРМЕНТОВ
ТОПОИЗОМЕРАЗЫ- IIА И KI-67 В ГРУППАХ КЛЕТОК КАРЦИНОМЫ