

ОСОБЕННОСТИ ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ ДИСПЛАСТИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ РАЗНОЙ СТЕПЕНИ В ШЕЙКЕ МАТКИ У ЖЕНЩИН РАЗЛИЧНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП

М.С. Селякова, Т.А. Агеева

ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России,
г. Новосибирск
630091, г. Новосибирск, Красный проспект, 52, e-mail: mari.selyakova@mail.ru

Аннотация

Проведено сравнительное морфологическое и морфометрическое исследование биоптатов шейки матки с диспластическими изменениями у женщин двух возрастных групп: 1-я группа – 69 женщин репродуктивного возраста до 35 лет; 2-я группа – 57 женщин пострепродуктивного возраста, старше 49 лет. Показано, что в 1-й группе чаще встречались CIN2 и CIN3. При этом у данных пациенток в многослойном плоском эпителии (МПЭ) шейки матки (ШМ) имеют место более активные процессы пролиферации, что выражается в утолщении пласта МПЭ в целом, утолщении базального слоя, более часто встречающемся акантозе, по сравнению с изменениями МПЭ у женщин более старшего возраста. Оценка проявлений местного иммунитета в подэпителиальной строме ШМ показала, что более выраженная воспалительная реакция отмечена у молодых пациенток, причем при CIN3 – в виде максимально активного перифокального воспалительного процесса.

Ключевые слова: шейка матки, CIN, многослойный плоский эпителий, воспалительная клеточная инфильтрация.

Среди злокачественных новообразований женских половых органов рак шейки матки (ШМ) занимает второе место, у женщин в возрасте от 15 до 39 лет – первое ранговое место [3]. В качестве предракового состояния ШМ рассматривают диспластические изменения многослойного плоского эпителия (МПЭ), при этом доказано, что одним из главных условий развития дисплазии и рака ШМ является персистенция вируса папилломы человека (ВПЧ) [9, 10]. Наряду с этим большое влияние на развитие диспластических процессов в шейке матки оказывает состояние местного иммунитета, как регулятора процессов регенерации [1], а также гормонального статуса, поскольку в МПЭ шейки матки клеточный рост и дифференцировка являются гормонозависимыми. Это определяет целесообразность изучения особенностей диспластических изменений в ШМ в разных возрастных группах вне зависимости от ВПЧ. Кроме того, по мнению многих авторов, частота эпителиальных дисплазий увеличивается с возрастом [2], однако при этом наибольший патогенный эффект ВПЧ проявляется у женщин молодого возраста, реализуясь в развитии цервикальной интраэпителиальной неоплазии (CIN) тяжелой степени [10], что также требует более тщательного изучения возрастных особенностей патоморфологических проявлений дисплазий.

Цель исследования. Изучить патоморфологические особенности диспластических изменений

в шейке матки у пациенток различных возрастных групп.

Материал и методы

Проведено морфологическое и морфометрическое исследование биоптатов ШМ. Включенные в исследование пациентки были разделены на две возрастные группы: 1-ю группу составили пациентки от 20 до 35 лет ($n=69$) (средний возраст – $28,5 \pm 0,58$ года), во 2-ю группу вошли женщины пострепродуктивного (перименопаузального и менопаузального) возраста – от 49 до 65 лет ($n=57$) (средний возраст – $55,4 \pm 0,98$ года). Каждая из групп была разделена на подгруппы: пациентки с CIN1, CIN2 и CIN3.

В работе проводили микроскопическую оценку изменений и сравнительную оценку морфометрических показателей в МПЭ и в строме ШМ. Диагноз CIN шейки матки устанавливался в соответствии с общепринятыми морфологическими критериями оценки многослойного плоского эпителия и стромы [5]. Морфометрически оценивали следующие параметры: толщина МПЭ, толщина базального слоя, диаметр ядер базального слоя, диаметр ядер в других слоях МПЭ (мкм). В баллах оценивали выраженность койлоцитического поражения клеток МПЭ (как морфологического маркера вероятной ВПЧ-инфекции), частоту встречаемости лейкоплакии, паракератоза и акантоза (%). Также исследовали объемную плотность (V_v) и

клеточный состав воспалительной инфильтрации (%) в строме шейки матки. Достоверность сравниваемых величин оценивали по критерию Стьюдента ($p \leq 0,05$).

Результаты исследования и обсуждение

При оценке степени тяжести диспластических изменений обращает внимание, что у женщин 1-й группы распространенность проявлений CIN1, 2 и 3 встречалась примерно с равной частотой, при этом суммарно доля более тяжелых изменений (CIN2 и 3) составила 65,2 %, тогда как у женщин более старшего возраста 52,6 % случаев составила дисплазия легкой степени (табл. 1). Морфометрическое исследование установило, что толщина МПЭ при разной степени CIN значительно не изменялась в обеих группах, однако у женщин 2-й группы показатели толщины МПЭ в целом были ниже, следует также отметить, что акантотические тяжи в МПЭ шейки матки у женщин 1-й возрастной группы встречались в 60,9 %, что в 2,5 раза чаще, чем у женщин 2-й группы (24,5 % пациенток), что, вероятно, связано с процессами атрофии, развивающимися на фоне возрастного снижения эстрогенной насыщенности тканей, снижения пролиферативной активности и замедления созревания клеток. С увеличением степени дисплазии (от CIN1 к CIN3) увеличивалась толщина базального слоя МПЭ в обеих группах, с максимальными значениями при CIN3, что свидетельствует о нарастании пролиферативной активности клеток базального слоя. При этом обращает внимание, что толщина базального слоя МПЭ в условиях легкой дисплазии была достоверно меньше (в 1,3 раза) у женщин старшей возрастной группы, а нарастание степени дисплазии сопровождалось равными, достоверно не различающимися значениями расширения зоны базального слоя эпителия в обеих группах (табл. 1). С нарастанием степени CIN отмечено увеличение диаметра ядер клеток базального слоя и других слоев, что связано с появлением клеточной атипии и ядерного полиморфизма не только в базальном слое (табл. 1).

При оценке выраженности койлоцитоза как морфологического проявления ВПЧ-инфекции было установлено, что при CIN1 у женщин 1-й

группы койлоцитоз верифицировали у 100 %, во 2-й группе – у 93 % пациенток. Нарастание диспластических изменений сопровождалось снижением частоты и выраженности койлоцитоза: при CIN2 у женщин молодого возраста признаки вирусного патоморфоза выявляли в 34 % случаев, а у женщин более старшего возраста в 2 раза чаще (70 %), при CIN3 этот признак имели 41,6 % и 35,3 % пациенток соответственно. При этом распространенность койлоцитической трансформации эпителиоцитов была значительно выше в 1-й группе, поскольку молодые женщины являются наиболее уязвимой группой по инфицированности ВПЧ [12]. Оценка встречаемости лейкоплакии показала, что ороговение в МПЭ экзоцервикса встречали редко в обеих группах: у пациенток 1-й группы – в 18,8 % случаев, у пациенток 2-й группы – в 16,7 %, при CIN3 признаков ороговения не наблюдалось ни у одной пациентки в обеих группах. Паракератоз регистрировали чаще: у пациенток 1-й группы – в 92 %, у пациенток 2-й группы – в 76,7 % случаев, при CIN3 данные изменения не наблюдали ни в одной из групп. Таким образом, можно заключить, что у пациенток обеих групп нарастание клеточной атипии в МПЭ сопровождается утратой способности к ороговению. Данное обстоятельство подтверждается тем, что в структуре плоскоклеточного рака ШМ неороговевающий плоскоклеточный рак встречается наиболее часто [7, 10].

Объемная плотность воспалительного клеточного инфильтрата в подэпителиальной зоне стромы ШМ у женщин репродуктивного возраста (1-я возрастная группа) при всех степенях диспластических изменений была достоверно выше, чем у женщин 2-й группы, и увеличивалась с нарастанием CIN (рис. 1). Так, у пациенток пострепродуктивного возраста этот показатель лишь при CIN1 был выше в 1,4 раза, чем у пациенток 1-й группы, но при нарастании степени CIN объемная плотность клеточной инфильтрации в этой группе была достоверно ниже (в 1,8 и 2,2 раза соответственно). Более значительная выраженность перифокальной воспалительной реакции у молодых женщин, вероятно, обусловлена более частым наличием инфекционных агентов, так как они являются группой сексуально активного населения [4], а

Таблица 1

Результаты морфометрического исследования многослойного плоского эпителия у женщин разных возрастных групп

Параметр	1-я группа (n=69)			2-я группа (n=57)		
	CIN1 (n=24)	CIN2 (n=20)	CIN3 (n=25)	CIN1 (n=30)	CIN2 (n=10)	CIN3 (n=17)
Толщина МПЭ, мкм	54,9 ± 2,0	50,3 ± 3,0	50,6 ± 2,2	46,1 ± 1,3*	32,7 ± 2,6*	43,4 ± 2,19*
Толщина базального слоя, мкм	8,9 ± 0,36^	9,1 ± 0,4^	11,5 ± 0,38^	6,6 ± 0,29#	8,5 ± 0,6#	11,3 ± 0,52#
Диаметр ядер базального слоя, мкм	1,4 ± 0,01^	1,7 ± 0,04^	2,02 ± 0,05^	1,4 ± 0,01	1,4 ± 0,02#	1,8 ± 0,03#
Диаметр ядер в других слоях, мкм	1,3 ± 0,01	1,48 ± 0,2^	1,89 ± 0,02^	1,29 ± 0,01#	1,4 ± 0,02#	1,87 ± 0,03#

Примечания: * – различия статистически значимы между показателями в 1-й и 2-й группах ($p \leq 0,05$); ^ – между сравниваемыми показателями в 1-й группе ($p \leq 0,05$); # – между сравниваемыми показателями во 2-й группе ($p \leq 0,05$).

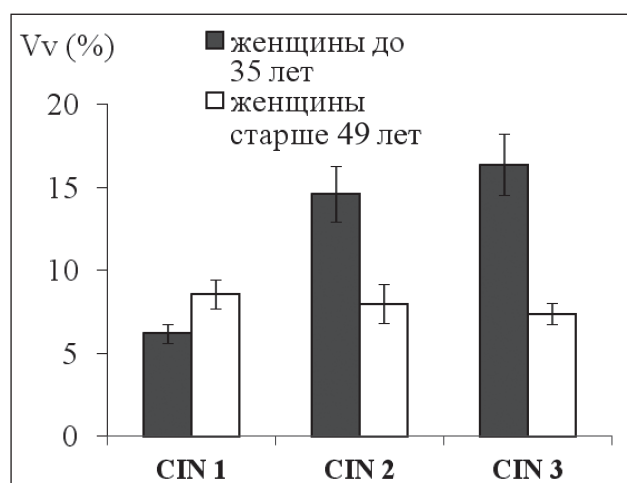


Рис. 1. Результаты исследования объемной плотности (Vv) воспалительной клеточной инфильтрации в строме шейки матки в группе женщин моложе 35 лет и старше 49 лет с CIN разной степени выраженности

также более активными иммунными реакциями, регулируемые стероидными гормонами. Это подтверждается увеличением интенсивности воспалительной инфильтрации параллельно с нарастанием степени CIN в 1-й группе пациенток в сравнении с пациентками старшей возрастной группы (рис. 1), у которых это может быть связано со снижением гормональной насыщенности ткани [8, 11].

Морфометрический анализ клеточного состава воспалительного инфильтрата выявил, что у женщин обеих групп при всех степенях CIN при примерно одинаковом содержании макрофагов наибольшую долю составили лимфоидные клетки (лимфоциты и плазмоциты) (табл. 2), содержание которых в сумме было несколько выше 40 % от всех клеток у женщин более молодого возраста и 30 % – у женщин старшей возрастной группы. При этом установлено, что содержание лимфоцитов было одинаковым во всех подгруппах, а доля плазматических клеток различалась. Во-первых, у пациенток 1-й группы содержание плазмоцитов было несколько выше при CIN2 и CIN3, во-вторых, если у пациенток молодого возраста нарастание

степени CIN сопровождалось поступательным увеличением доли плазматических клеток, то у женщин старшей возрастной группы доля плазматических клеток была не только меньшей, но при CIN3 показатель имел минимальное значение. В составе воспалительной инфильтрации содержание нейтрофилов и эозинофилов было невысоким у пациенток обеих групп, однако в целом в сумме доля этих клеток у пациенток репродуктивного возраста была выше во всех подгруппах (табл. 2). Обращает внимание, что максимальные различия показателей были при CIN3, когда у женщин 1-й группы суммарное содержание нейтрофилов и эозинофилов достигло максимальных значений – 19,8 %, против минимального значения у пациенток 2-й группы – 3,1 %. Отмеченная тенденция свидетельствует о большей активности перифокальной воспалительной реакции в строме ШМ в более молодом возрасте [8, 11]. Доля фибробластов из общего состава клеток инфильтрата, напротив, была выше при всех степенях CIN у пациенток 2-й группы (в 1,3, 1,5 и 2,5 раза соответственно), что указывает на более активные процессы фибротизации у женщин старшего возраста при наличии диспластических изменений в ШМ.

Заключение

Выявлено, что наличие более значительной степени дисплазии эпителия ШМ (CIN2 и CIN3) чаще встречается у пациенток более молодого возраста. Так, для пациенток репродуктивного возраста в условиях наличия диспластических изменений характерна большая толщина пласта МПЭ, более интенсивное расширение зоны базального слоя при CIN1 и CIN2, больший диаметр ядер эпителиоцитов базального слоя, большая частота встречаемости акантоза, что отражает более активные процессы пролиферации в МПЭ шейки матки у них в сравнении с женщинами старшей возрастной группы. Однако, независимо от выявленных различий, формирование тяжелых диспластических изменений (CIN3) сопровождается у пациенток обеих групп снижением толщины МПЭ,

Таблица 2

Сравнительная характеристика результатов морфометрического исследования клеточного состава воспалительного инфильтрата в группах женщин разных возрастов с CIN разной степени выраженности

Параметр	1-я группа (n=69)			2-я группа (n=57)		
	CIN1 (n=24)	CIN2 (n=20)	CIN3 (n=25)	CIN1 (n=30)	CIN2 (n=10)	CIN3 (n=17)
Лимфоциты	29,7 ± 0,97 %	27,88 ± 1,1 %	24,4 ± 0,61 %	28,5 ± 1,14 %	25,3 ± 1,47 %	24,5 ± 1,51 %
Плазмоциты	11,01 ± 0,8 %*	12,4 ± 0,68 %	19,35 ± 0,5 %*	8,9 ± 0,56 %*	11,6 ± 0,82 %	7,8 ± 0,46 %*
Макрофаги	26,2 ± 1,02 %	28,9 ± 1,01 %*	22,5 ± 0,56 %*	24,3 ± 0,92 %	20,9 ± 0,96 %*	29,8 ± 1,13 %*
Нейтрофилы	3,8 ± 3,89 %	3,36 ± 0,4 %	14,2 ± 0,49 %*	3,13 ± 0,3 %	3,01 ± 0,4 %	1,27 ± 0,2 %*
Эозинофилы	4,01 ± 0,5 %*	2,9 ± 0,53 %	5,6 ± 0,45 %*	1,3 ± 0,27 %*	2,5 ± 0,45 %	1,8 ± 0,55 %*
Фибробласты	24,9 ± 1,33 %*	24,3 ± 1,86 %*	13,4 ± 0,91 %*	33,5 ± 1,42 %*	36,9 ± 1,88 %*	34,4 ± 1,67 %*

Примечания: * – различия статистически значимы между показателями в 1-й и 2-й группах (p≤0,05).

максимальным расширением базального слоя эпителии и максимальными показателями диаметра ядер эпителиоцитов во всех слоях эпителиального пласта, что отражает значительную выраженность тканевой и клеточной атипии, при этом отмечено и снижение частоты встречаемости и выраженности койлоцитической трансформации МПЭ. Также установлены различия в структурных проявлениях реакции местного иммунитета в подэпителиальном строме ШМ при наличии CIN, заключающиеся в более выраженной воспалительно-клеточной инфильтрации у женщин молодого возраста.

В проведенном исследовании мы придерживались трехуровневого деления диспластических изменений в ШМ (CIN1, 2, 3), однако, согласно изданной в 2014 г. классификации ВОЗ (WHO, 2014), в настоящее время предложено выделять 2 степени плоскоклеточных интраэпителиальных поражений шейки матки низкой и высокой степени (SIL1 и SIL2) [12]. Интерпретируя полученные

нами данные, можно заключить, что умеренная и тяжелая степени дисплазии имеют более близкие морфологические показатели и наиболее трудны для разграничения, поэтому предложенное двухуровневое деление интраэпителиальных поражений ШМ, по нашему мнению, является целесообразным, поскольку более точно отражает биологическую сущность процесса и повышает точность микроскопической оценки изменений, что важно для преодоления трудностей клинической интерпретации [6].

Установленные различия в патоморфологической картине диспластических изменений в ШМ в разных возрастных группах требуют дополнительной оценки молекулярно-биологических показателей, характеризующих клеточный цикл, а также экспрессии рецепторов стероидных гормонов для установления особенностей патогенеза развития и определения прогноза прогрессирования CIN пациенток разных возрастов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бабаева А.Г. Регенерация: факты и перспектива. М., 2009. 336 с.
2. Заболевания шейки матки, влагалища и вульвы (Клинические лекции) / Под ред. В.Н. Прилепской. М., 2000. 432 с.
3. Короленкова Л.И. Ассоциированные с инфекцией вируса папилломы человека маркеры возникновения и прогрессии цервикальных интраэпителиальных неоплазий: от научных разработок к клинической практике // Опухоли женской репродуктивной системы. 2010. № 4. С. 64–70.
4. Краснопольский В.И., Зароченцева Н.В., Белая Ю.М., Шипулина О.Ю., Михеева И.В., Серова О.Ф., Мельник Т.Н. Инфицированность вирусом папилломы человека среди девочек-подростков в Московской области // Российский вестник акушера-гинеколога. 2010. № 5. С. 46–49.
5. Минкина Г.Н., Манухин И.Б., Франк Г.А. Предрак шейки матки. М., 2001. 112 с.
6. Опухоли шейки матки (руководство для врачей) / Под ред. Ю.Ю. Андреевой, Г.А. Франка. М., 2012. С. 8–19.
7. Патологоанатомическая диагностика опухолей человека / Под ред. Н.А. Краевского, А.В. Смольяникова, Д.С. Саркисова. М., 1993. Т. 2. С. 222–235.
8. Middleton K., Peh W., Southern S., Griffin H., Sotlar K., Nakahara T., El-Sherif A., Morris L., Seth R., Hibma M., Jenkins D., Lambert P., Coleman N., Doorbar J. Organization of human papillomavirus productive cycle during neoplastic progression provides a basis for selection of diagnostic markers // J. Virol. 2003. Vol. 77 (19). P. 10186–10201.
9. Munoz N., Bosch F.X., de Sanjose S., Herrero R., Castellsague X., Shah K.V., Snijders P.J., Meijer C.J. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer // N. Engl. J. Med. 2003. Vol. 348 (6). P. 518–527.
10. Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs (WHO Classification of Tumours) / Ed. Fattaneh A. Tavassoli, Peter Devilee. Lyon.: IARC Press. 2003. P. 266–268.
11. Smith J.S., Munoz N., Herrero R., Eluf-Neto J., Ngelangel C., Franceschi S., Bosch F.X., Walboomers J.M., Peeling R.W. Evidence for Chlamydia trachomatis as a human papillomavirus cofactor in the etiology of invasive cervical cancer in Brazil and the Philippines // J. Infect. Dis. 2002. Vol. 185 (3). P. 324–331.
12. WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs / Ed. Robert J. Kurman, Maria Luisa Carcangiu, C. Simon Herring, Robert H. Young. International Agency for Research on Cancer. Lyon, 2014. P. 172–176.

Поступила 11.12.14

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Агеева Татьяна Августовна, доктор медицинских наук, профессор кафедры патологической анатомии ГБОУ ВПО НГМУ. Тел.: 8 (903) 937-50-51. E-mail: ageta@mail.ru. SPIN-код : 98168

Селякова Мария Сергеевна, очный аспирант кафедры патологической анатомии ГБОУ ВПО НГМУ. Тел.: 8 (953) 762-66-86. E-mail: mari.selyakova@mail.ru

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки / конфликта интересов, о котором необходимо сообщить

FEATURES PATHOMORPHOLOGICAL MANIFESTATIONS OF DYSPLASTIC CHANGES OF VARIOUS DEGREES IN THE CERVIX IN WOMEN OF DIFFERENT AGE GROUPS

M.S. Seliakova, T.A. Ageeva

Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk
52, Krasny prospect, 630091-Novosibirsk, Russia,
e-mail: mari.selyakova@mail.ru

Abstract

Morphological and morphometric study of biopsy showed that in the 2 age groups of subjects: 1 – 65 women of reproductive age to 35 years old, 2 – 57 women postreproductive age, over 49 years. Patients of the 1-st group were more frequent CIN2 and CIN3. It is revealed that the patients of this group in the stratified squamous epithelium of the cervix are more active processes of proliferation, expressed as a thickening layer of stratified squamous epithelium on the whole, the thickening of the basal layer, more common acanthosis, in comparison with changes of stratified squamous epithelium in women of older age. It is established that the symptoms of viral lesions of the stratified squamous epithelium (koilocytes), often encountered in young women. Assessment of the manifestations of the reaction of local immunity in the stroma of the cervix showed that more severe inflammatory reaction was marked in young patients with CIN3 as the most active perifocal inflammatory process.

Key words: cervix, CIN, stratified squamous epithelium, inflammatory cell infiltration.

REFERENCES

1. Babaeva A.G. Regeneration: facts and prospects. M., 2009. 336 p. [in Russian]
2. *Diseases of cervix, vagina and vulva (the Wedge lectures)* / Ed. V.N. Prilepskaya. M., 2000. 432 p. [in Russian]
3. Korolenkova L.I. Associated with infection of the human papilloma virus markers for the occurrence and progression of cervical intraepithelial neoplasms: from research to clinical practice // *Tumors of the female reproductive system*. 2010. № 4. P. 64–70. [in Russian]
4. Krasnopol'skiy V.I., Zarochentseva N.V., Belaya Yu.M., Shipulina O.Yu., Mikheeva I.V., Serova O.F., Mel'nik T.N. Human papillomavirus infection rates among female adolescents in the Moscow Region // *The Russian Bulletin of the obstetrician-gynecologist*. 2010. № 5. P. 46–49. [in Russian]
5. Minkina G.N., Manukhin I.B., Frank G.A. The cervical precancer. M., 2001. 112 p. [in Russian]
6. *Tumors of the cervix (the manual for doctors)* / Ed. Yu.Yu. Andreeva, G.A. Frank. M., 2012. P. 8–19. [in Russian]
7. *Postmortem diagnosis of human tumors* / Ed. N.A. Kraevskiy, A.V. Smol'yannikov, D.S. Sarkisov. M., 1993. Vol. 2. P. 222–235. [in Russian]
8. Middleton K., Peh W., Southern S., Griffin H., Sotlar K., Nakahara T., El-Sherif A., Morris L., Seth R., Hibma M., Jenkins D., Lambert P., Coleman N., Doorbar J. Organization of human papillomavirus productive cycle during neoplastic progression provides a basis for selection of diagnostic markers // *J. Virol.* 2003. Vol. 77 (19). P. 10186–10201.
9. Munoz N., Bosch F.X., de Sanjose S., Herrero R., Castellsague X., Shah K.V., Snijders P.J., Meijer C.J. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer // *N. Engl. J. Med.* 2003. Vol. 348 (6). P. 518–527.
10. *Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs (WHO Classification of Tumours)* / Ed. Fattaneh A. Tavassoli, Peter Devilee. Lyon.: IARCPress. 2003. P. 266–268.
11. Smith J.S., Munoz N., Herrero R., Eluf-Neto J., Ngelangel C., Franceschi S., Bosch F.X., Walboomers J.M., Peeling R.W. Evidence for Chlamydia trachomatis as a human papillomavirus cofactor in the etiology of invasive cervical cancer in Brazil and the Philippines // *J. Infect. Dis.* 2002. Vol. 185 (3). P. 324–331.
12. *WHO Classification of Tumours of Female Reproductive the Organs* / Ed. Robert J. Kurman, Maria Luisa Carcangiu, C. Simon Herringington, Robert H. Young. International Agency for Research on Cancer. Lyon, 2014. P. 172–176.

ABOUT THE AUTHORS

Ageeva Tatyana Avgustovna, DSc, Professor of the Department of Pathological Anatomy, Novosibirsk State Medical University. Phone: 8 (903) 937-50-51. E-mail: ageta@mail.ru

Selyakova Maria Sergeevna, Postgraduate of the Department of Pathological Anatomy, Novosibirsk State Medical University. Phone: 8 (953) 762-66-86. E-mail: mari.selyakova@mail.ru