

© Король Т.М., Гаврилюк А.О., Шабала Ю.О.

УДК: 616 - 097: 618.17 - 08

Король Т.М., Гаврилюк А.О., Шабала Ю.О.

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018)

ЦЕРВІКАЛЬНА ІНТРАЕПІТЕЛІАЛЬНА НЕОПЛАЗІЯ (CIN, ДИСПЛАЗІЯ ШИЙКИ МАТКИ), ПАТОГЕНЕТИЧНІ МЕХАНІЗМИ РОЗВИТКУ, СУЧАСНІ МЕТОДИ ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ

Резюме. Цервікальна інтраепітеліальна неоплазія являє собою захворювання шийки матки, що характеризується передраківим станом, і асоційоване з персистенцією і інтеграцією вірусу папіломи людини високого онкогенного ризику. Певні морфологічні зміни тканин шийки матки характеризуються інтенсивним, патологічним розмноженням клітин з ознаками атипії. Атипія - це втрата клітинами диференціювання і нормальної будови в результаті впровадження вірусу папіломи людини. Крім того, змінені клітини мають короткий життєвий цикл. Цервікальна інтраепітеліальна неоплазія може зустрічатись у жінок різних вікових груп, але превалює у віці 25-30 років. Можливо це пов'язано з найбільшою сексуальною активністю у цьому періоді і великим ризиком інфікування вірусом папіломи людини.

Ключові слова: цервікальна інтраепітеліальна неоплазія, вірус папіломи людини.

Мета дослідження: на основі сучасних даних літератури оцінити патогенез, сучасні методи діагностики та лікування цервікальної інтраепітеліальної неоплазії (CIN).

Рак шийки матки займає друге місце по частоті серед злоякісних новоутворень органів репродуктивної системи у жінок і перше місце серед онкогінекологічних захворювань у віці до 30 років [7, 18]. Раку шийки матки передують цервікальна інтраепітеліальна неоплазія (CIN).

Дисплазія шийки матки не має виражених клінічних проявів і не може бути виявлена під час огляду лікарем. Діагноз може бути поставлений тільки на основі даних цитологічного і гістологічного досліджень. При дисплазії відбувається перебудова епітеліального шару в цілому. Порушується тканинне диференціювання, що виражається у порушенні нормальної стратифікації, появі молодих недиференційованих клітинних елементів з ознаками атипії [6, 10]. Дисплазія може виникати як з боку попередників багат шарового плоского епітелію, так і з боку метапластично утвореного епітелію на тлі ендоцервікса, поліпа, ектопії [5, 12, 17]. Вчасна діагностика та лікування цервікальних інтраепітеліальних неоплазій дозволяють істотно зменшити кількість онкогінекологічних захворювань серед жінок.

При дисплазії багат шарового плоского епітелію відзначають порушення нормальної стратифікації. Пласт представлений молодими клітинами типу базальних і парабазальних, диференціювання яких відсутнє. Змінюються ядерно-цитоплазматичні співвідношення на користь ядра, останні стають поліморфними. З'являються клітини, що мітотично діляться, серед яких можуть бути одиничні атипичні мітози. Залежно від ступеня порушення стратифікації багат шарового плоского епітелію і вираженості атипії клітин розрізняють слабку (легку), помірну і різко виражену (важку) дисплазію. На даний час рекомендується використовувати класифікацію ВООЗ, згідно з якою цервікальна інтраепітеліальна неоплазія має три ступені:

1. CIN 1 (дисплазія слабого ступеня) - характери-

зується невираженими змінами будови епітелію з помірною проліферацією клітин базального шару. Характеризується наявністю морфологічних ознак папіломавірус інфекції - койлоцитоз і дискератоз. Ці зміни не повинні охоплювати більше однієї третьої товщини епітеліального пласту, починаючи від базальної мембрани. Це створює умови для утрудненої діагностики, оскільки забір матеріалу для цитологічного дослідження під час скринінгових досліджень не у всіх випадках може бути великим по об'єму і глибині.

2. CIN 2 (дисплазія середнього ступеня) - має більш виражені морфологічні зміни. При цьому вражається половина товщини епітеліального шару, починаючи від базальної мембрани.

3. CIN 3 (дисплазія важкого ступеня) характеризується враженням більше двох третин епітеліального пласта. Морфологічні зміни яскраво виражені. Ці зміни відбуваються в середньому і базальному шарах епітеліального покриву шийки. Поступово ці модифіковані клітинні елементи стають основою майбутньої (можливої) пухлини шийки матки. Характерною особливістю є те, що поверхневий шар і строма незмінні. Полярність розташування клітин відсутня. Різко виражена в порівнянні з помірною дисплазією клітинна і ядерна атипія. Є мітози, в тому числі і патологічні. Незважаючи на значний клітинний і ядерний атипізм, поверхневі шари клітин зберігають своє звичайне будова, іноді наражаючись зроговіння [13, 15, 16].

Дисплазія, що розвивалася на тлі метапластичного багат шарового плоского епітелію, носить назву резервногенної, мукоїдної, передракової метаплазії з атипією, метапластичної. Ця форма дисплазії в класифікації ВООЗ відсутня. Разом із тим, з нею пов'язаний розвиток резервногенного раку *in situ* та інших форм інвазивного раку. Джерелом її є камбіальні елементи призматичного епітелію, відомі в літературі як резервні клітини. Найчастіше цю форму дисплазії відзначають в ендоцервіксі [4, 9, 14].

Дисплазія, що виникає в метапластичному епітелії,

за характером структури епітеліального пласта схожа на дисплазію багатошарового плоского епітелію, але вона менш диференційована. При ній відзначають більш виражене порушення стратифікації; часто пласт складається з витягнутих веретеноподібних клітин, орієнтованих в різних напрямках або складаються в пучки і утворюють завитки. Порушено ядерно-цитоплазматичне співвідношення на користь ядра. В окремих клітинах іноді зберігаються ознаки слизоутворення. Проте частіше слиз стелиться по поверхні атипичного епітеліального пласта. Схильність до зроговіння відсутня.

За даними досліджень Единбурзької медичної школи останніх 40 років [2, 8] канцерогенез шийки матки в більшій мірі викликається рядом вірусів, включаючи вірус Епштейна-Барра, цитомегаловірус, простий вірус герпесу II типу, проте провідне місце в розвитку неоплазії шийки матки займає вірус папіломи людини. Найбільш поширеним проявом віруса папіломи людини є кондиломи, що в основному викликаються інтеграцією 6b та 11 типами віруса, що є неонкогенними [11]. При кольпоскопії визначається, зазвичай, паракератизація, або можлива фокальна ортокератизація. Характерні клітинні зміни включають в себе індивідуальну клітинну кератинізацію поверхневого шару епітелію, койлоцитотичну атипію, багатоядерність.

ВПЛ можна розділити на дві великих групи: група низького ризику, що пов'язана з цервікальними кондиломами і CIN 1; і група високого ризику, що знаходять у 50-80% CIN 2 і CIN 3, і у 90% раку. Безсимптомна регуляція вірусу папіломи людини вказує на те, що у розвитку неоплазії бере участь експресія вірусних генів. Виділяють два основних вірусних протоонкогени E6 і E7, безпосередньо сполучені з вірусними енхансерами та промоторами, допускаючи продовження експресії після інтеграції [13].

Епідеміологічні дослідження показують наявність кофакторів, що сприяють прогресії ВПЛ: тип вірусу, імуносупресія, рівень стероїдних та статевих гормонів, куріння [19].

Сучасне лікування CIN базується на виборі найопти-

мальнішого методу, що дозволить видалити та зруйнувати атипичні клітини з мінімальним ризиком подальшого розвитку дисплазії. Таке лікування, як лазерна терапія та кріотерапія здатні усунути лише частину шийки матки ураженої атипичними клітинами [1, 3].

Петлеподібна електроексцизійна процедура (LEETZ-large loop excision of transformation zone), конізація шийки матки і гістеректомія дозволяють видалити всю ділянку трансформованої зони. Ця зона включає в себе всі клітини, що можуть стати атипичними і розвинути цервікальний рак.

Огляд світової літератури показує, що приблизна ймовірність регресії CIN1 становить 60%, персистенція 30%, прогресія до CIN3 10%, і прогресія до інвазії 1%.

Висновки та перспективи подальших розробок

1. Таким чином, цервікальна інтраепітеліальна неоплазія є поширеним інфекційним захворюванням у жінок різних вікових груп, що здатна прогресувати у онкогінекологічні захворювання. Цитологічні зміни багатошарового плоского епітелію залежать від ступеня CIN.

2. При слабкому ступені дисплазії зміни обмежуються нижньою третиною багатошарового пласта. Поділ на шари зберігається. У нижній третині багатошарового плоского епітелію ядра клітин збільшені, неправильної форми, гіперхромні. Є мітози, в тому числі і поодинокі патологічні. При помірно вираженій дисплазії вищеописані зміни захоплюють вже 1/2 товщі пласта багатошарового плоского епітелію. Різко виражена (важка) дисплазія характеризується з залученням в процес всієї товщі епітеліального пласта.

3. Розвиток CIN пов'язаний із вмонтуванням віруса папіломи людини. Цитологічно це характеризується наявністю таких морфологічних ознак, як койлоцитоз та дискератоз.

Виявлення ранніх морфологічних ознак CIN дозволить в подальшому зменшити ступінь ризику розвитку ускладнень гінекологічних захворювань.

Список літератури

1. Аполихина И.Н. Фотодинамическая терапия у женщин с папилломавирусной инфекцией /И.Н.Аполихина //Рос. вестник акушер-гинеколога.- 2007.- №1.- С.28-34.
2. Киселев В.И. Вирусы папилломы человека в развитии рака шейки матки /В.И.Киселев.- М., 2004.- 179с.
3. Профилактика рака шейки матки: руководство для врачей.- М.: МЕДпресс-информ, 2012.- 192с.
4. Роговская С.И. Папилломавирусная инфекция у женщин и патология шейки матки. В помощь практикующему врачу /С.И.Роговская.- М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010.- 192с.
5. Роговская С.И. Практическая кольпоскопия /С.И.Роговская.- М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010.- 240с.
6. Фролова И.И. Клинико-морфологические исследования дискератозов и предрака шейки матки /И.И.Фролова, И.И.Бабиченко //Вопр. гинекологии, акушерства и перинатол.- 2003.- Т.2, №3.- С.19-24.
7. Чиссов В.И. Злокачественные новообразования в России, заболеваемость и смертность /В.И.Чиссов, В.В.Старинский, Г.В.Петрова.- М., 2010.- С.3-37.
8. Arends M.J. Aetiology, pathogenesis, and pathology of cervical neoplasia / M.J.Arends C.H. Buckley, M.Wells // Clin. Pathol.- 1998.- Vol.51, №96.- P.96-102.
9. Baillieres A. Epidemiology of cervical intraepithelial neoplasia: the role of human papillomavirus /A. Baillieres //Clin. Obstet. Gynaecol.- 1995.- Vol.9, №1.- P.1-37.
10. Estimation of prognoses for cervical intraepithelial neoplasia 2 by immunoexpression and high-risk HPV in situ hybridization signal types /M.Omori, A.Hashi, K.Nakazawa [et al.] //Am. J. Clin. Pathol.- 2007.- Vol.128, №2.- P.208-217.
11. Human papillomavirus testing and liquid-based cytology: results at recruitment from the new technologies for cervical cancer randomized controlled trial /G.Ronco, N.Segnan, P.Giorgi-Rossi [et al.] //J. Natl. Cancer. Inst.- 2006.- Vol.98, №11.-

- P.765-774.
12. Liquid compared with conventional cervical cytology: a systematic review and meta-analysis /M.Arbyn, C.Bergeron, P.Klinkhamer [et al.] // *Obstet. Gynecol.*- 2008.- Vol.111, №1.- P.167-177.
 13. Narisawa-Saito M. Basic mechanisms of high-risk human papillomavirus-induced carcinogenesis: roles of E6 and E7 proteins /M.Narisawa-Saito, T.Kiyono // *Cancer Sci.*- 2007.- Vol.98, №10.- P.1505-1511.
 14. Nuovo J. New tests for cervical cancer screening /J. Nuovo J.Melnikow, L.P.Howell // *Am. Fam. Physician.*- 2001.- Vol.64, №5.- P.780-786.
 15. Reagan J.W. The cellular morphology of carcinoma in situ and dysplasia or typical hyperplasia of the uterine cervix /J.W.Reagan, I.L.Seidermand, Y. Saracusa // *Cancer.*- 1983.- Vol.6.- P.224-235.
 16. Richart R.M. Cervical Intraepithelial neoplasia /R.M.Richart // *Pathol. Ann.*- 1973.- Vol.8.- P.301-328.
 17. The 2001 Bethesda System. Terminality for reporting results of cervical cytology /D.Solomon, D.Davey, R.Kurman [et al.] // *JAMA.*- 2002.- Vol.16.- P.2114-2118.
 18. World Health Organization (WHO). *Comprehensive Cervical Cancer Control. A guide to essential practice.*- Geneva: WHO, 2006.- http://www.who.int/reproductive-health/publications/cervical_cancer_gep/text.pdf.
 19. Zur Hausen H. Molecular pathogenesis of cancer of the cervix and its causation by specific human papillomavirus types /H. Zur Hausen // *Curr. Top Microbiol. immunol.*- 1994.- Vol.186.- P.131-156.

Король Т.М., Гаврилюк А.А., Шабала Ю.А.

ЦЕРВИКАЛЬНАЯ ИНТРАЭПИТЕЛИАЛЬНАЯ НЕОПЛАЗИЯ (CIN, ДИСПЛАЗИЯ ШЕЙКИ МАТКИ), ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ, СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

Резюме. Цервикальная интраэпителиальная неоплазия представляет собой заболевание шейки матки, характеризующееся предракловым состоянием, и ассоциированное с персистенцией и интеграцией вируса папилломы человека высокого онкогенного риска. Определенные морфологические изменения тканей шейки матки характеризуются интенсивным, патологическим размножением клеток с признаками атипии. Атипия - это потеря клетками дифференцировки и нормальной строения в результате внедрения вируса папилломы человека. Кроме того, измененные клетки имеют короткий жизненный цикл. Цервикальная интраэпителиальная неоплазия может встречаться у женщин разных возрастных групп, но преобладает в возрасте 25-30 лет. Возможно это связано с наибольшей сексуальной активностью в этом периоде и большим риском инфицирования вирусом папилломы человека.

Ключевые слова: цервикальная интраэпителиальная неоплазия, вирус папилломы человека.

Korol T.M., Gavrilyuk A.A., Shabala Yu.A.

CERVICAL INTRAEPITHELIAL NEOPLASIA (CIN, CERVICAL DISPLASIA) PATHOGENESIS, PATHOLOGY, MODERN METHODS OF DIAGNOSIS AND TREATMENT

Summary. Cervical intraepithelial neoplasia is a precancerous disease, which is characterized by precancerous lesions and is associated with persistent and integration of human papilloma virus with high oncogenic risk. Certain morphological changes in the cervix tissues are characterized by intense, abnormal multiplication of cells with signs of atypia. Atypia is a loss of cell differentiation and normal structure as a result of human papilloma virus. Cervical intraepithelial neoplasia can be occurred in women of different age, but it is prevalent at the age of 25-30. Perhaps it is connected with the highest sexual activity in this period and high risk of infection with human papilloma virus.

Key words: cervical intraepithelial neoplasia, human papilloma virus.

Рецензент- д.мед.н., проф. Вернигородський С.В.

Стаття надійшла до редакції 23.06.2016р.

Король Тетяна Михайлівна - к.мед.н., доцент кафедри патологічної анатомії та права ВНМУ ім.М.І.Пирогова; +38(067)3498742
Гаврилюк Алла Олександрівна - д.м.н., професор, завідувач кафедри патологічної анатомії та права; +38(097)7912863
Шабала Юлія Олександрівна - студентка 4 курсу Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова; +38(099)1597391

© Маєвський О.Є., Король А.П., Самборська І.А., Щербич Ю.В.

УДК: 616.33:616.34-001.4+616.342:616-02:616-092

Маєвський О.Є., Король А.П., Самборська І.А., Щербич Ю.В.

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, 21018, Україна)

СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА ЕТІОПАТОГЕНЕЗ, ПАТОМОРФОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ЕРОЗІЙ ШЛУНКУ ТА ДВНАДЦЯТИПАЛОЇ КИШКИ

Резюме. Серед захворювань шлунково-кишкового тракту (ШКТ) ерозії шлунка відносяться до числа найбільш розповсюджених та найменш вивчених. Ерозивні зміни слизової оболонки залишаються другою за частотою причиною шлунково-кишкових кровотеч після дуоденальних виразок.

Ключові слова: ерозії, Нр-інфікування, кислотний фактор, дуоденогастральний рефлекс, ЦОГ, простагландини E, НПЗП-гастропатії.

Вступ

Ерозії слизової оболонки шлунка та дванадцятипалої кишки виявлені при проведенні ендоскопічних дос-

ліджень у досліджуваній групі хворих в 4,3% випадків. У 46,4% людей вони поєднувалися із захворюваннями