

УДК 618.146 – 007.17 – 053.7/84:618.14 – 006.36
DOI 10.11603/1681-276X.2016.1.6133

©А. І. Нарольська, Т. Д. Задорожна, Н. Є. Горбань, В. К. Кондратюк, О. І. Пустовалова
ДУ “Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України”

ОСОБЛИВОСТІ ДИСПЛАСТИЧНИХ УРАЖЕНЬ ЕПІТЕЛІЮ ШИЙКИ МАТКИ У ЖІНОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ З ЛЕЙОМІОМОЮ МАТКИ

ОСОБЛИВОСТІ ДИСПЛАСТИЧНИХ УРАЖЕНЬ ЕПІТЕЛІЮ ШИЙКИ МАТКИ У ЖІНОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ З ЛЕЙОМІОМОЮ МАТКИ – Дано оцінку диспластичних уражень епітелію шийки матки у жінок репродуктивного віку з лейоміомою матки. Обстежено 60 жінок репродуктивного віку з наявністю патології шийки матки (ШМ) та лейоміомою матки на тлі інфікування високоонкогенними штамами вірусу папіломи людини (ВПЛ): перша група – 30 жінок із лейоміомою матки (ЛМ) та хронічними запальними захворюваннями (ХЗЗ) органів малого таза (ОМТ), друга група – 30 жінок із ЛМ без наявності супутніх ХЗЗ ОМТ. За результатами цитологічного та кольпоскопічного обстежень епітелію шийки матки (ЕШМ) у всіх хворих встановлено наявність виражених дистрофічних змін у клітинах плоского та залозистого епітелію, аномальні кольпоскопічні ознаки – показники яких збільшувались залежно від вираження цервікальної інтраепітеліальної неоплазії та були найбільш вираженими у пацієнок першої групи. У всіх обстежених жінок визначено глибокі зміни багаточарового плоского епітелію. Цитологічно – на тлі койлоцитарної гіперплазії виявлено диспластичні зміни багаточарового плоского ЕШМ (LSIL та HSIL), гістологічно та імуногістохімічно верифіковано диспластичні ураження сквамозного епітелію різного ступеня вираження (CIN I–III). Індекс клітинної проліферації (Ki-67) підвищувався паралельно зростанню ступеня ураження ЕШМ. Найтяжчі вищезазначені патологічні зміни були виявлені у пацієнок першої групи.

ОСОБЕННОСТИ ДИСПЛАСТИЧЕСКИХ ПОРАЖЕНИЙ ЭПИТЕЛИЯ ШЕЙКИ МАТКИ У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА С ЛЕЙОМИОМОЮ МАТКИ – Дана оцінка диспластическим поражениям эпителиа шейки матки у женщин репродуктивного возраста с наличием лейомиомы матки. Обследовано 60 женщин репродуктивного возраста с наличием патологии шейки матки (ШМ) и лейомиомой матки на фоне инфицирования высокоонкогенными штаммами вируса папилломы человека (ВПЧ): первая группа – 30 женщин с лейомиомой матки (ЛМ) и хроническими воспалительными заболеваниями (ХВЗ) органов малого таза (ОМТ), вторая группа – 30 женщин с ЛМ без наличия сопутствующих ХВЗ ОМТ. По результатам цитологического и кольпоскопического обследований эпителиа ШМ у всех больных установлено наличие значительных дистрофических изменений в клетках плоского и железистого эпителиа, аномальные кольпоскопические признаки, показатели которых увеличивались в зависимости от выраженности цервикальной интраэпителиальной неоплазии и были наиболее значимы у пациенток первой группы. У женщин обеих групп обнаружены глубокие изменения многослойного плоского эпителиа. Цитологически – на фоне койлоцитарной гиперплазии обнаружены диспластические изменения (LSIL и HSIL), гистологически и иммуногистохимически верифицированы диспластические поражения сквамозного эпителиа разной степени выраженности (CIN I–III). Индекс клеточной пролиферации (Ki-67) повышался параллельно с прогрессированием степени поражения эпителиа ШМ. Наиболее выраженные патологические изменения были выявлены у пациенток первой группы.

FEATURES OF CERVIX EPITHELIAL DYSPLASTIC LESIONS IN WOMEN OF REPRODUCTIVE AGE WITH UTERINE LEIOMYOMA – There was done an estimation of cervix epithelial dysplastic lesions in women of reproductive age with uterine leiomyoma. 60 women of reproductive age with cervical pathology and uterine leiomyoma, on the background of human papillomavirus highly oncogenic strains infection (HPV), were examined: I group – 30 women with uterine

leiomyoma and chronic pelvic inflammatory diseases, II group – 30 women with uterine leiomyoma without related chronic pelvic inflammatory diseases. The results of cytological and colposcopic examination of cervical epithelium in all patients demonstrated expressed degenerative changes in squamous and glandular epithelium cells, abnormal colposcopic signs, indicators of which increased depending on severity of cervical intraepithelial neoplasia and were the most pronounced in patients of the I group. All examined women had profound changes of squamous epithelium. Dysplastic lesions of squamous epithelium of different degree of severity (CIN I-III) were verified cytologically, on the background of coilocytic hyperplasia there were dysplastic changes of stratified squamous cervical epithelium (LSIL and HSIL), histologically and immune-histologically. Cell proliferation index (Ki-67) increased in parallel with cervical epithelium lesion degree increase. The most severe pathological changes mentioned above were found in patients of the I group.

Ключові слова: дисплазія, епітелій шийки матки, інтраепітеліальна неоплазія, лейоміома матки, рідинна цитологія, кольпоскопія.

Ключевые слова: дисплазия, эпителий шейки матки, интраэпителиальная неоплазия, лейомиома матки, жидкостная цитология, кольпоскопия.

Key words: dysplasia, cervical epithelium, intraepithelial neoplasia, uterus leiomyoma, liquid cytology, colposcopy.

ВСТУП Рак шийки матки, за даними національного канцер-реєстру, посідає друге за частотою місце у структурі онкологічних захворювань серед жінок. На сьогодні в Україні реєструють майже 19 випадків захворювання на 100 000 жіночого населення [1, 2]. Дисплазії епітелію шийки матки (ЕШМ) належить до передракових захворювань і можуть у 30 % випадків трансформуватися у рак шийки матки [3, 4].

Основним напрямком у профілактиці раку шийки матки є своєчасна діагностика та лікування фонових і передпухлинних станів, які не можна здійснити без комплексу діагностичних заходів – цитологічного скринінгу, правильної оцінки кольпоскопічної картини, результатів морфологічного та імуногістохімічного досліджень [5].

Останні десятиліття існує неухильна тенденція до зростання захворюваності на гіперпроліферативні процеси тіла матки (лейоміома, аденоміоз, гіперпластичні процеси ендометрія тощо). Тривожним фактом є “омолодження” захворюваності на рак шийки матки, однак збільшення частоти гіперпроліферативних захворювань органів малого таза зареєстровано у жінок як раннього, так і пізнього репродуктивного віку.

Метою дослідження було дати оцінку диспластичних уражень епітелію шийки матки у жінок репродуктивного віку з лейоміомою матки.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Обстежено 60 жінок репродуктивного віку (середній вік обстежених склав (34,5±3,6) року) з наявністю патології шийки матки (ШМ) та лейоміомою матки на тлі інфікування високоонкогенними штамами вірусу папіломи людини (ВПЛ): перша група – 30 жінок із лейоміомою матки (ЛМ) та хронічними запальними захворюваннями (ХЗЗ) органів малого таза (ОМТ), друга група – 30 жінок із ЛМ без наявності супутніх ХЗЗ ОМТ. Контрольну групу склали 30 здорових жінок репродуктивного віку.

Проведено полімеразну ланцюгову реакцію (ПЛР) для визначення ВПЛ, напівкількісну оцінку ДНК ВПЛ шляхом ампліфікації десятикратних розведень зразка до кінцевої точки при відомій чутливості методу. Оцінку мазків ЕШМ проводили за допомогою рідинного цитологічного дослідження.

З метою виявлення змін епітеліального покриву ШМ застосовували розширену кольпоскопію з використанням 3% розчину оцтової кислоти та 3% розчину Люголя за допомогою кольпоскопа МК-300 (Україна). Використовували Міжнародну класифікацію кольпоскопічних термінів, запропоновану Номенклатурним комітетом Міжнародної федерації по кольпоскопії і цервікальній патології (IFCPC).

Матеріали для морфологічного дослідження ЕШМ пацієнток екзоцервіксу та ендометрія. Усі досліджені випадки були розділені на групи з цервікальною інтраепітеліальною неоплазією різного ступеня вираження (CIN I–III).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ
Результати цитологічного дослідження ЕШМ пацієнток за даними рідинної цитології представлені в таблиці 1. Так, CIN легкого ступеня було виявлено у 18 (60,0%) пацієнток першої та 22 (73,3%) обстежених другої груп. CIN тяжкого ступеня було діагностовано у 12 (40,0%) жінок із ЛМ та ХЗЗ органів малого таза та 8 (26,7%) пацієнток з ЛМ без ХЗЗ органів малого таза.

Цитологічно у всіх обстежених обох груп відзначено специфічні ознаки інфікування ВПЛ: койлоцитарну атипію, двоядерні клітини, амфотрофію цитоплазми, багатоядерні клітини інфекції та неспецифічні ознаки наявності ВПЛ: збільшення розмірів клітин плоского епітелію, нерівномірне забарвлення цитоплазми, невелика зона просвітлення у клітинах зі збільшеними ядрами, паракератоз і дискератоз, у 40 (44,4%) з них встановлено наявність CIN легкого ступеня (LSIL) (рис. 1).

У 24 (55,6%) обстежених хворих першої та другої груп цитологічно виявлено наявність CIN тяжкого ступеня (HSIL) (табл. 1, рис. 2).

Відмічалась зміна ядерно-цитоплазматичного співвідношення, у поверхневому та проміжному шарах плоского епітелію виявлялись клітини з маленькими, гіперхромними ядрами та зоною перинуклеарного просвітлення навколо ядра. В 11 (45,8%) випадках у хворих із HSIL відзначено паракератоз та дрібні вогнища зроговіння окремих клітин. Хроматин у більшості ядер був розташований у вигляді грубих зерен, забарвлення його було нерівномірним та поліхромним.

З метою комплексного дообстеження стану шийки матки всім обстеженим пацієнткам було проведено кольпоскопічне дослідження, яке проводили за стандартною методикою. Під час розширеної кольпоскопії оцінювали величину, колір ШМ, стан поверхні, характер епітеліального покриву, характер стику багатощарового плоского і циліндричного епітеліїв, стан судинного рисунка.

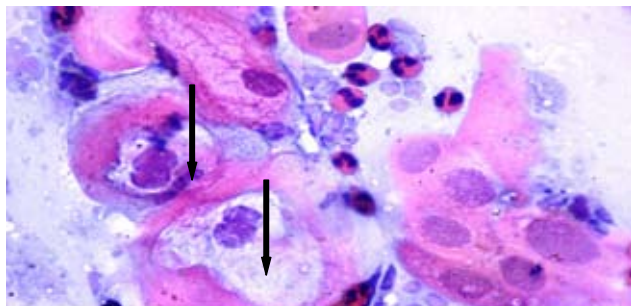


Рис. 1. Цитологічний мазок пацієнтки П., 24 роки (перша група, LSIL). Койлоцитарна атипія та дискератоз на чистому фоні мазка. Метод рідинної цитології. Забарвлення за Папаніколау. Ок.10, об. 40.

Таблиця 1. Результати цитологічного дослідження ЕШМ за даними рідинної цитології, n (%)

Тип мазка	Група			Усього
	перша (n=30)	друга (n=30)	контроль (n=30)	
NILM	–	–	30 (33,3) *	30 (33,3)
LSIL	18 (60,0)	22 (73,3) *	–	40 (44,5)
HSIL	12 (40,0)	8 (26,7) *	–	20 (22,2)

Примітка. * – різниця достовірна відносно показників другої групи ($p < 0,05$).

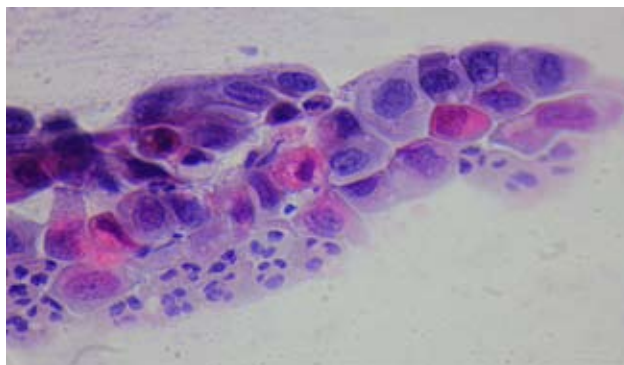


Рис. 2 Цитологічний мазок пацієнтки Ж., 29 років (друга група, HSIL). Диспластично змінені клітини багатощарового плоского ЕШМ на фоні запальної інфільтрації. Метод рідинної цитології. Забарвлення за Папаніколау. Мікрофотографія. Об.40, ок.10.

Ектопію циліндричного епітелію визначали в 11 (36,7%) пацієнток першої та 4 (13,3%) жінок другої груп як ділянку яскраво-рожевого кольору з вираженим сосочковим малюнком. Нормальну зону трансформації (плоскоклітинна метаплазія, відкриті, закриті залози) спостерігали у 10 (33,3%) хворих другої групи, що достовірно вище, ніж у жінок першої групи – 8 (26,7%). Оцетобільний епітелій частіше відзначали у обстежених першої групи: у 22 (73,3%) жінок проти 15 (50,0%) обстежених другої групи ($p < 0,05$). Мозаїка ідентифікувалась як полігональні фігури з межами рожевого кольору на тлі оцетобільного епітелію та зустрічалася у більшій кількості жінок першої групи – 15 (50,0%) випадків, порівняно з обстеженими першої групи, – у 7 (23,3%) жінок ($p < 0,05$). Пунктація (судинні петлі) плоского ЕШМ була частіше у пацієнток першої – 17 (56,7) випадки, ніж у жінок другої групи – 12 (40,0%).

Клінічно значима ознака атипової зони трансформації (ороговіваючі залози) була виявлена достовірно частіше у пацієнток першої групи – в 4 (13,3%) випадках, ніж у обстежених другої групи – в 1 (3,3%) жінки відповідно ($p < 0,05$). Атипові судини зі зміненою структурою, які не реагували на обробку розчином оцтової кислоти частіше мали місце у пацієнток першої групи – 6 (20,0%) випадків порівняно з хворими другої групи – 4 (13,3%) ($p < 0,05$). Наявність йодонегативних ділянок відзначалася у жінок обох обстежених груп: 28 (93,3%) та 19 (63,3%) випадків відповідно ($p < 0,05$). Лейкоплакію спостерігали у 11 (36,7%) хворих першої групи та 8 (26,7%) пацієнток другої групи ($p < 0,05$). При кольпоскопічному обстеженні ЕШМ здорових пацієнток контрольної групи патологічних змін встановлено не було.

Таким чином, за результатами цитологічного та кольпоскопічного обстежень ЕШМ у всіх хворих встановлено наявність виражених дистрофічних змін у клітинах плоского та колоніального епітелію, аномальні кольпоскопічні ознаки, показники яких збільшувались залежно від вираження цервікальної інтраепітеліальної неоплазії та були найбільш вираженими у пацієнток першої групи.

Для оцінки структурних змін ЕШМ були проаналізовані результати гістологічного та імуногістологічного дослідження 30 біоптатів ШМ. Показаннями до проведення біопсії ШМ були: наявність аномальних кольпоскопічних ознак та диспластичних змін епітелію шийки матки (LSIL, HSIL). Результати гістологічного обстеження представлені в таблиці 2.

Таблиця 2. Результати гістологічного обстеження біоптатів ШМ, n (%)

CIN	Група		Усього (n=30)
	перша (n=15)	друга (n=15)	
I	3 (20,0)*	6 (40,0)	9 (30,0)
II	7 (46,7)*	6 (40,0)	13 (43,3)
III	5 (33,3)*	3 (20,0)	8 (26,7)
Усього			30 (100,0)

Примітка. * – різниця достовірна відносно показників другої групи ($p < 0,05$).

У 9 (30,0 %) випадків у обстежених пацієнток виявлено дисплазію багатошарового плоского епітелію (CIN I), яка проявлялась патологічними змінами епітелію в нижній третині безпосередньо над базальною мембраною. Проліферація базалоїдних клітин розповсюджувалась на 1/3 епітеліального прошарку, спостерігався койлоцитоз, мультиядерність, каріопікноз та поверхневі ділянки ураження з явищами паракертозу. Відмічено слабо-позитивну (<10,0 % ядер) експресію проліферативного антигену Ki-67.

У 7 (46,7 %) пацієнток першої групи та у 6 (40,0 %) обстежених хворих другої групи гістологічно було підтверджено наявність дисплазії епітелію ШМ середнього ступеня тяжкості (CIN II). Верифіковано наявність проліферації базалоїдних клітин із помірним клітинним поліморфізмом, акантозом та койлоцитозом, що розповсюджувалась на 2/3 епітеліального прошарку із збереженням у верхній третині диференціювання клітин. Встановлено помірну (10,0–50 % ядер) експресію проліферативного антигену Ki-67.

У 5 (33,3 %) пацієнток першої та 3 (20,0%) жінок другої груп за результатами гістологічного та імуногістохімічних досліджень було верифіковано дисплазію тяжкого ступеня (CIN III).

Зважаючи на необхідність більш глибокої оцінки стану слизових оболонок внутрішніх статевих органів у пацієнток із диспластичними змінами ШМ середнього та тяжкого ступенів (CIN II, CIN III), у обох обстежених групах ми провели пайпель-біопсію ендометрія з наступним патгістологічним дослідженням отриманого матеріалу. Так, у жінок обох досліджуваних груп (n=21) більшість патології ендометрія була представлена ендометріальними поліпами – у 5 (41,7 %) хворих першої групи (з них 2 випадки – поєднання з простою гіперплазією ендометрія), ділянки поліпоутворення виявлено у 3 (25,0 %) випадках, несинхронну трансформацію ендометрія встановлено у 2 (16,7 %) хворих; у пацієнток другої групи – у 3 (33,3 %) обстежених наявність ендометріальних поліпів – залозисті поліпи (1 випадок – поєднання з простою гіперплазією ендометрія) та у 2 (22,2 %) випадках – несинхронна трансформація ендометрія.

Отже, у всіх жінок із ЛМ на тлі ХЗЗ ОМТ та з ЛМ без супутньої запальної патології на тлі інфікуванням висо-

коонкогенними штамами ВПЛ визначені глибокі зміни багатошарового плоского епітелію на цитологічному та морфологічному рівнях дослідження. Цитологічно – на тлі койлоцитарної гіперплазії виявлено диспластичні зміни багатошарового плоского ЕШМ (LSIL та HSIL), гістологічно та імуногістохімічно верифіковано диспластичні ураження сквамозного епітелію різного ступеня вираження (CIN I-III). Індекс клітинної проліферації, за даними визначення ядерного антигену проліферативного Ki-67, підвищувався паралельно зростанню ступеня ураження ЕШМ. Найбільш тяжкі вищезазначені патологічні зміни були виявлені у пацієнток першої групи (ЛМ та ХЗЗ ОМТ).

ВИСНОВКИ 1. Рідинна цитологія покращує якість дослідження епітелію шийки матки за рахунок отримання повноцінного матеріалу, стандартизації способу приготування препаратів та підвищує ефективність діагностичних заходів.

2. Сквамозні інтраепітеліальні зміни легкого ступеня (LSIL) були діагностовані у 18 (60,0 %) хворих із лейоміомою матки на тлі хронічних запальних захворювань органів малого таза (перша група) та у 22 (73,3 %) обстежених із лейоміомою матки без наявності супутньої запальної патології (друга група). Виражені сквамозні інтраепітеліальні зміни тяжкого ступеня (HSIL) встановлено у 12 (40,0 %) хворих першої групи та у 8 (26,7 %) обстежених другої групи.

3. Аналіз даних розширеної кольпоскопії показав, що за наявності патологічних змін на шийці матки переважала аномальна кольпоскопічна картина, яка була найбільш вираженою у пацієнток із лейоміомою матки на тлі хронічних запальних захворювань органів малого таза ($p < 0,05$).

4. Серед жінок із наявністю патології шийки матки та лейоміомою матки на тлі інфікуванням високоонкогенними штамами ВПЛ морфологічно визначені диспластичні зміни з вогнищами койлоцитарної гіперплазії багатошарового плоского епітелію шийки матки та експресія проліферативного антигену Ki-67 в ядрах багатошарового плоского епітелію шийки матки.

Перспективи подальших досліджень Зважаючи на неухильну тенденцію до "омолодження" передракової патології шийки матки, зростання частоти її виявлення, особливо у пацієнток із поєднаною проліферативною патологією міометрія та ендометрія, важливим та перспективним є обґрунтування підходів до проведення органозберігаючого лікування даної патології з урахуванням репродуктивних намірів пацієнтки.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Рак в Україні 2010–2011. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби : Бюл. Нац. канцер-реєстру України. – Київ, 2012. – № 13. – 124 с.
2. Школа ESGO в Україні "Сучасні підходи до діагностики, лікування і профілактики раку шийки матки" // Жіночий лікар. – 2010. – № 5. – С. 18–21.
3. Weaver B. A. Epidemiology and natural history of genital human papillomavirus infection / B. A. Weaver // J. Am. Osteopath. Assoc. – 2006. – Vol.10. – P. 2–8.
4. Єгоров О. О. Комплексна діагностика передпухлинних захворювань шийки матки / О. О. Єгоров // Жіночий лікар. – 2010. – № 5. – С. 37–43.
5. Global cancer statistics / A. Jemal, F. Bray, M. Melissa [et al.] // Cancer J. for Clinicians. – 2011. – № 61(2). – P. 69–90.

Отримано 02.02.16