

УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

УДК 618.147:616-007.17

ЛЕСНИЧАЯ
Олеся Васильевна

**МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ
ПРОГНОЗА ТЕЧЕНИЯ ДИСПЛАЗИИ
И ПЛОСКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ШЕЙКИ МАТКИ**

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

по специальности 14.03.02 – патологическая анатомия

Минск 2011

Работа выполнена в УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

Научный руководитель: **Крылов Юрий Васильевич**, доктор медицинских наук, профессор, начальник УЗ «Витебское областное клиническое патологоанатомическое бюро»

Официальные оппоненты: **Недзьведь Михаил Константинович**, доктор медицинских наук, профессор кафедры патологической анатомии УО «Белорусский государственный медицинский университет»

Дубровский Александр Чеславович, кандидат медицинских наук, заведующий патологоанатомическим отделением ГУ «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии имени Н. Н. Александрова»

Оппонирующая организация: УО «Гродненский государственный медицинский университет»

Защита состоится 20 мая 2011 г. в 14.00 часов на заседании совета по защите диссертаций Д 03.18.02 при УО «Белорусский государственный медицинский университет» по адресу: 220116, г. Минск, пр-т Дзержинского, 83, тел.: (017) 272-55-98, e-mail: rector@bsmu.by.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке УО «Белорусский государственный медицинский университет».

Автореферат разослан « ____ » апреля 2011 года.

Ученый секретарь совета
по защите диссертаций,
кандидат медицинских наук, доцент



А. И. Герасимович

ВВЕДЕНИЕ

Рак шейки матки (РШМ) является тяжелым, быстро прогрессирующим и трудноизлечимым заболеванием, поражающим женщин детородного и трудоспособного возраста. По данным Белорусского канцер-регистра уровень заболеваемости в республике в последние годы остается на одном уровне, однако среди женщин молодого возраста в последние десятилетия наблюдается рост заболеваемости цервикальной карциномой [Поляков, С.М. 2009]. Несмотря на эффективный арсенал хирургических, лучевых и химиотерапевтических средств для лечения злокачественных опухолей половых органов у женщин, смертность от них остается высокой.

Основой профилактики рака шейки матки является своевременное выявление и лечение истинных предраковых заболеваний. Поэтому к числу актуальных проблем практического здравоохранения относятся вопросы тщательного отбора больных с повышенным риском возникновения цервикальной карциномы, организация динамического наблюдения и своевременного лечения женщин с фоновыми и предраковыми заболеваниями шейки матки.

Диагностика фоновых и предраковых заболеваний шейки матки в настоящее время не вызывает трудностей, однако отсутствие методик прогнозирования дальнейшего развития этих заболеваний указывает приоритетное направление дальнейшего научного поиска.

До настоящего времени степень выраженности процессов пролиферации и апоптоза при дисплазиях и РШМ окончательно не определена, цифровые данные немногочисленны, а имеющиеся в литературе характеризуются противоречивостью [Роговская, С.И. 2005, Zaghoul, M.S 2000], что определяет необходимость исследования выраженности и прогностической информативности различных патоморфологических и иммуногистохимических признаков в многослойном плоском эпителии при цервикальных интраэпителиальных неоплазиях (CIN).

Таким образом, существует реальная возможность для снижения заболеваемости и смертности от рака шейки матки, как путём улучшения гистологической диагностики, так и выявлением прогностических критериев при цервикальных интраэпителиальных неоплазиях.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Связь работы с крупными научными программами (проектами) и темами. Диссертация выполнена в рамках плана НИР Витебского государственного медицинского университета по теме: «Диагностика, лечение и реабилитация больных предопухолевыми заболеваниями и злокачественными»

ми новообразованиями», № государственной регистрации 20071050, утвержденной на 2007–2011 годы, дата регистрации – 22.05.2007 г.

Цель и задачи исследования

Цель настоящего исследования – определение морфологических критериев прогноза течения дисплазии и плоскоклеточного рака шейки матки.

Для решения поставленной цели были определены следующие задачи:

1. Установить прогностическую значимость митотической активности, степени койлоцитоза и характера воспалительной инфильтрации в строме при плоскоклеточных интраэпителиальных поражениях шейки матки.

2. Провести сравнительный анализ тканевой экспрессии фактора пролиферации Ki-67, ингибитора апоптоза bcl-2, мутантного онкопротеина p53 при тяжелой дисплазии, cancer in situ и плоскоклеточном раке шейки матки.

3. Определить прогностическую значимость поражения вирусом простого герпеса второго типа при дисплазии и плоскоклеточном раке шейки матки.

4. Разработать патоморфологические критерии диагностики и объективизации дифференцированной тактики ведения женщин с цервикальной интраэпителиальной неоплазией и плоскоклеточной карциномой шейки матки.

Объектом исследования явились биоптаты шейки матки женщин репродуктивного возраста с верифицированным диагнозом цервикальная интраэпителиальная неоплазия (n=104), а также цервикобиоптаты с тяжелой степенью цервикальной интраэпителиальной неоплазии и плоскоклеточным раком (n=45).

Предметом исследования стали патоморфологические признаки, такие как митотическая активность, количество патологических митозов, степень койлоцитоза и характер воспалительной инфильтрации при плоскоклеточных интраэпителиальных поражениях шейки матки, характер тканевой экспрессии факторов пролиферации и апоптоза при тяжелой дисплазии, cancer in situ и раке шейки матки, характер и прогностическое значение герпетического поражения при цервикальной интраэпителиальной неоплазии и раке шейки матки.

Исследование является наблюдательным, ретроспективно-проспективным. Ретроспективная часть включает изучение патоморфологических изменений, экспрессии факторов пролиферации и апоптоза, характера и прогностического значения герпетического поражения при цервикальной интраэпителиальной неоплазии и раке шейки матки. Проспективная часть включает изучение прогностической значимости воспалительной инфильтрации, разработку алгоритмов морфологической диагностики и тактики ведения женщин с дисплазией и раком шейки матки.

Положения, выносимые на защиту

1. Хронический активный ($p=0,007$) воспалительный процесс значительной и умеренной степени выраженности ($p=0,04$) замедляет процесс регенерации и способствует развитию диспластических изменений сквамозного эпителия ($p=0,007$), которые регрессируют при проведении противовоспалительной терапии в 66% (95% ДИ: 53,7–77,5) ($p=0,001$) случаев и характеризуются низким уровнем койлоцитоза ($p<0,005$). Увеличение степени тяжести CIN шейки матки характеризуется одновременным возрастанием митотической активности клеток ($p=0,005$) с увеличением частоты патологических митозов ($p=0,003$) и снижением количества койлоцитов в цервикобиоптатах ($p=0,037$).

2. Выявление более высокого уровня экспрессии p53 при cancer in situ (122,3 (95% ДИ: 47,8–196,9)) по сравнению с дисплазией тяжелой степени (43,9 (95% ДИ: 16,6–71,2)) ($p=0,007$) позволяет дифференцировать варианты CIN III. Пролиферативная активность клеток возрастает с увеличением степени тяжести неопластического процесса ($p<0,05$). При повышении степени злокачественности плоскоклеточного рака, экспрессия фактора пролиферации Ki-67 (405,6 (95% ДИ: 310,5–500,6)) ($p=0,037$) и уровень накопления мутантного p53 (107,1 (95% ДИ: 61,3–152,9)) ($p=0,006$) увеличиваются, что является неблагоприятным прогностическим признаком. Высокий и средний уровень экспрессии ингибитора апоптоза bcl-2 (более 50 на 1000 клеток при увеличении $\times 400$) является благоприятным прогностическим маркером, который предполагает отсутствие метастазов ($r_s=0,50$, $p=0,01$) и может свидетельствовать об ограниченном опухолевом процессе ($r_s=-0,57$, $p=0,005$).

3. Прогрессирование плоскоклеточного интраэпителиального поражения шейки матки с развитием CIN II статистически значимо чаще ($p=0,02$) диагностируется при микст-инфекции, обусловленной ВПЧ и ВПГ 2.

При светооптическом изучении биоптатов с плоскоклеточным раком шейки матки установлена высокая частота герпетической инфекции (48% (95% ДИ: 27,4–68,2) случаев). Цервикальная карцинома с распространением за пределы одной локализации ($p<0,02$) и (или) с метастазами ($p<0,05$) характеризуется увеличением экспрессии антигенов ВПГ 2 типа. Герпетическая инфекция экзоцервикса у пациенток с CIN III ($r_s=0,55$, $p=0,01$) и раком шейки матки ($r_s=0,88$, $p=0,0003$) приводит к нарастанию пролиферативной активности клеток с увеличением экспрессии Ki-67 (493,7 (95% ДИ: 341,8–645,6) и 495,0 (95% ДИ: 369,7–620,3) соответственно).

4. Выбор дифференцированной тактики ведения женщин с CIN определяется риском прогрессии патологического состояния на основании морфологических критериев (выраженности и характера воспалительной инфильтрации, митотической активности, количества патологических митозов,

характера экспрессии bcl-2, p53, антигенов ВПГ 2). При объективизации принятия клинического решения по тактике ведения больных с плоскоклеточной карциномой на ранних стадиях дифференцированный подход осуществляется на основании прогноза течения патологического процесса. Применение морфологических критериев для определения риска прогрессии и прогноза течения неопластической трансформации шейки матки позволяют предотвратить прогрессирование CIN I и II в CIN III и инвазивный рак шейки матки, сохранить детородную функцию и достигнуть экономии бюджетных денежных средств.

Личный вклад соискателя. Постановка проблемы, формулировка цели и задач исследования проведены совместно с научным руководителем. Автором лично выполнены анализ научной литературы, медицинской документации, исследование микропрепаратов с использованием светового микроскопа, морфометрия и статистический анализ полученных данных, а также их изложение в виде диссертационного материала, внедрение результатов исследования в практику и учебный процесс. Иммуногистохимическое исследование с количественной оценкой полученных результатов также выполнено автором лично на базе УЗ «Витебское областное клиническое патологоанатомическое бюро». Все публикации написаны лично автором, среди соавторов – научный руководитель, сотрудники кафедры акушерства и гинекологии УО «Витебский государственный медицинский университет». Автор выражает искреннюю благодарность клинике и центральной научно-исследовательской лаборатории УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», УЗ «Витебский городской клинический родильный дом № 2», УЗ «Витебский областной онкологический диспансер» за всестороннюю поддержку, связанную с проведением лабораторных и инструментальных исследований.

Апробация результатов диссертации. Результаты исследования и основные положения диссертации доложены и обсуждены:

- на международной научно-практической конференции «Актуальные вопросы морфологической диагностики заболеваний» (Витебск, 2008 г.);
- на 65-й научной сессии сотрудников Витебского государственного медицинского университета (Витебск, 2010 г.).

Опубликованность результатов диссертации. По теме диссертации опубликовано 17 научных работ (6,01 авторских листа), в том числе 9 научных работ, соответствующих пункту 18 Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий в Республике Беларусь объемом 4,57 авторского листа, 7 статей в сборниках научных трудов материалов конференций и съездов объемом 1,2 авторских листа, 1 инструкция по при-

менению, утвержденная Министерством здравоохранения Республики Беларусь объемом 0,24 авторских листа.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, общей характеристики работы, обзора литературы, 4 глав собственных исследований, заключения, библиографического списка, содержащего список использованных источников и список публикаций соискателя, приложений.

Текстовая часть составляет 130 страниц компьютерного текста, 3 приложения составляют 18 страниц. Библиографический список включает список использованных источников, содержащий 228 работ, из которых 88 работ отечественных авторов и 140 зарубежных, и список публикаций автора, включающий 17 источников (объем, занимаемый библиографическим списком 20 страниц). Работа иллюстрирована 28 таблицами (объем, занимаемый таблицами 8 страниц), 32 рисунками (объем, занимаемый иллюстрациями 15 страниц) и 1 клиническим случаем.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

Настоящее исследование является наблюдательным, включает в себя ретроспективную и проспективную части. В работе проанализированы как данные, почерпнутые из медицинской документации, так и результаты непосредственного морфологического и иммуногистохимического исследования биоптатов, повторного исследования гистологических препаратов.

Гистологические и иммуногистохимические исследования биопсийного материала шейки матки проведены в областном клиническом патологоанатомическом бюро г. Витебска (начальник бюро д-р мед. наук, профессор Ю.В. Крылов). Ретроспективный и проспективный анализ клинических данных осуществлялся на базе женской консультации и гинекологического отделения УЗ «Витебский городской клинический родильный дом № 2» (главный врач Т.Л. Туравинова). УЗ «Витебский областной клинический онкологический диспансер» за период с 2004 по 2008 годы (главный врач канд. мед. наук А.В. Лекторова). Обследование женщин репродуктивного возраста на наличие ДНК ВПЧ 6, 11, 16, 18, 31, 33, 35Н, 39, 45, 52, 58, 59, 67 типов и наличие ДНК *Chlamidia trachomatis*, *Mycoplasma Hominis*, *Ureaplasma Urealiticum*, ЦМВ, вирусов герпеса I и II типов методом ПЦР проведено в лаборатории клиники Витебского государственного медицинского университета (главный врач канд. мед. наук А.А. Аладько), в центральной научно-исследовательской лаборатории Витебского государственного медицинского университета (заведующий лабораторией д-р мед. наук, профессор С.С. Осочук).

Для выявления пролиферативной активности клеток использовалось иммуногистохимическое окрашивание гистологических срезов с применением моноклональных антител к Ki-67. Для выявления мутантного p53 протеина использовали моноклональные мышинные антитела. Для выявления подавления апоптоза использовали антитела к bcl-2 онкопротеину. Для выявления герпетического поражения использовали поликлональные кроличьи антитела к ВПГ 2 типа (фирма производитель ДАКО). В качестве визуализирующей системы использовали комплекс вторичных антител EnVision фирмы «ДАКО» с диаминбензидином. Морфометрический подсчет антиген-положительных клеток производили при помощи анализатора изображений WCIF ImageJ и Aperio Image Scope.

Статистическая обработка данных осуществлена с применением прикладного программного пакета «Statistica 8.0».

Диагностическая информативность патоморфологических признаков при цервикальных интраэпителиальных неоплазиях

Среди 104 обследованных женщин CIN I выявлена у 82 (79% (95% ДИ: 71,0–86,7)) пациенток. CIN II выявлена у 15 (14% (95% ДИ: 7,7–21,2)) пациенток. CIN III выявлена у 7 (7% (95% ДИ: 1,9–11,6)) пациенток. Анализ типов ВПЧ при различных степенях цервикальной интраэпителиальной неоплазии показал, что при CIN I и II преобладали ВПЧ 16, 31, 35, 35H, 52 типов. Вирусы папилломы человека с низким онкогенным риском были обнаружены только при легкой и умеренной степени тяжести цервикальной интраэпителиальной неоплазии. При вычислении ранговых корреляций методом Спирмена получена прямая корреляционная связь ($r_s=0,58$, $p=0,02$) между инфицированностью пациенток вирусом простого герпеса и увеличением степени тяжести плоскоклеточного интраэпителиального поражения шейки матки с развитием CIN II.

Дисплазия эпителия шейки матки характеризовалась увеличением показателя митотической активности клеток. Более 10 митозов в 10 репрезентативных полях зрения было выявлено у 50% пациенток. Наиболее резко при утяжелении CIN возрастала частота патологических митозов ($p=0,003$) в среднем до 40,4%, а по отдельным наблюдениям – от 14 до 84% всех делящихся клеток. При вычислении ранговых корреляций методом Спирмена получена прямая корреляционная связь высокой митотической активности и CIN II ($r_s=0,753$, $p=0,005$). В цервикобиоптатах по мере прогрессирования диспластических изменений в МПЭ шейки матки отмечалось снижение количества койлоцитов ($p=0,037$).

Для оценки прогностического значения воспалительной инфильтрации из 104 исследуемых случаев был отобран 61 биоптат женщин, у которых в исследуемом материале имели место воспаление и CIN I и II степени, а так-

же возможность повторного гистологического исследования после проведения противовоспалительной терапии. Из числа наблюдений были исключены случаи без воспалительной инфильтрации и биоптаты с CIN III (пациенты были направлены для последующего лечения в онкологический диспансер). Во всех изученных биоптатах имел место хронический цервицит различной степени выраженности. Всем женщинам было проведено противовоспалительное лечение, после которого была взята повторная биопсия. Анализ вторично взятых образцов шейки матки показал, что после проведенной терапии у 21 женщины (34% (95% ДИ: 22,5–46,4)) имела место цервикальная интраэпителиальная неоплазия. У 40 женщин (66% (95% ДИ: 53,7–77,5)) диспластические признаки в повторно взятом биоптате не определялись (имела место регрессия).

Было сформировано две группы сравнения. Первую группу составили женщины с персистирующей цервикальной интраэпителиальной неоплазией (21 биоптат), вторую – пациентки с регрессией диспластического процесса (40 случаев).

В группе женщин с регрессией диспластических признаков преимущественно наблюдался умеренно выраженный (50% (95% ДИ: 34,5–65,5)) и значительно выраженный цервицит (27,5% (95% ДИ: 13,7–41,3)) ($p=0,04$), преобладало активное воспаление ($p=0,007$). В группе пациенток с наличием персистирующей дисплазии статистически значимо чаще наблюдалось слабо выраженное (62% (95% ДИ: 41,1–82,7)) ($p=0,01$) и, в большинстве процентов случаев, неактивное (38% (95% ДИ: 17,3–58,9)) ($p=0,007$) хроническое воспаление.

У женщин с персистенцией цервикальной интраэпителиальной неоплазии наблюдался высокий койлоцитоз при хроническом воспалении различной выраженности (290,1 (95% ДИ: 243,9–336,3) – при слабо выраженном и 201,4 (95% ДИ: 143,4–259,4) – при умеренно и значительно выраженном цервиците), а в случаях с регрессией диспластических признаков наблюдался умеренный койлоцитоз (116,3 (95% ДИ: 83,8–148,9)) при слабо выраженном воспалении и низкий (85,6 (95% ДИ: 70,2–101,0)) – при умеренно и значительно выраженном цервиците. При вычислении ранговых корреляций методом Спирмена получена прямая корреляционная связь высокой степени койлоцитоза и персистенции CIN ($r_s=0,76$, $p<0,001$). В биоптатах шейки матки, в которых имела место неизлеченная дисплазия, процент патологических митозов был ниже при умеренно и значительно выраженном хроническом цервиците ($p=0,01$), чем при слабо выраженном цервиците. В случаях регрессии патологических изменений многослойного плоского эпителия наблюдалась обратная тенденция к увеличению процента патологических митозов с утяжелением воспаления ($p=0,017$).

Установлено, что при активном воспалении в случаях регрессии дисплазии после противовоспалительного лечения уровень койлоцитоза был статистически значимо ниже, чем при активном воспалении в биоптатах с рецидивом CIN ($p < 0,001$). Как в группе с персистенцией CIN ($p < 0,001$), так и у пациенток с регрессией диспластических признаков ($p < 0,001$), при активном воспалении процент патологических митозов был значительно выше, чем при неактивном цервиците. С помощью метода ранговой корреляции Спирмена установлена связь степени койлоцитоза ($r_s = 0,34$, $p = 0,007$) и процента патологических митозов ($r_s = -0,77$, $p < 0,001$) с активностью воспаления. Диспластические признаки, регрессировавшие после противовоспалительного лечения, наблюдались статистически значимо чаще ($p < 0,05$) при активном умеренном и значительно выраженном хроническом воспалении на фоне эпидермизирующейся псевдоэрозии шейки матки.

Комплексная оценка прогностического значения поражения вирусом простого герпеса 2 типа (ВПГ 2) при тяжелой дисплазии, CIS и раке шейки матки

При анализе 45 биоптатов шейки матки женщин, состоявших на учете в Витебском областном клиническом онкодиспансере, было выделено три группы в зависимости от тяжести патологического процесса. В первую группу были включены случаи с CIN III (дисплазия III). В нее вошло 14 женщин. Во вторую группу были включены случаи с CIN III (cancer in situ – CIS), 8 случаев. В третью группу вошло 23 женщины с диагнозом рак шейки матки. В исследованных биоптатах плоскоклеточного рака преобладали случаи со степенью злокачественности Грейд 2 (18 женщин – 78% (95% ДИ: 61,4–95,1)), у 16 пациенток (70% (95% ДИ: 50,8–88,4)) имело место вовлечение в патологический процесс более одной локализации, у 9 женщин (39% (95% ДИ: 19,2–59,1)) наблюдались только регионарные или одновременно регионарные и отдаленные метастазы.

При микроскопическом исследовании цервикобиоптатов с тяжелой дисплазией, у 6 (42,9% (95% ДИ: 16,9–68,8)) женщин имелись герпетические включения в единичных ядрах, и у 3 (21,4% (95% ДИ: 0–42,9)) пациенток наблюдались признаки герпетического поражения в большинстве ядер. В группе пациентов с cancer in situ в 3 (37,5% (95% ДИ: 4–71,1)) биоптатах шейки матки включений герпеса светооптически обнаружено не было, в 5 (62,5% (95% ДИ: 29–96,1)) случаях имели место непрямые признаки герпетического поражения. Герпетические включения были выявлены в 11 биоптатах рака шейки матки, что составило 48% (95% ДИ: 27,4–68,2) случаев.

Выявление герпетического поражения с помощью поликлональных антител к ВПГ 2 в исследуемом материале показало, что в 41 случае из 45 (91% (95% ДИ: 82,8–99,4)) наблюдалась положительная реакция от слабой до вы-

раженной экспрессии. При морфометрическом определении выраженности экспрессии, в группе с CIS преобладала умеренно и резко выраженная положительная реакция (25% (95% ДИ: 0–55) и 62,5% (95% ДИ: 29–96,1) соответственно), в группе с тяжелой дисплазией превалировала слабо и резко выраженная положительная реакция (28,6% (95% ДИ: 4,9–52,2) и 42,9% (95% ДИ: 16,9–68,8) соответственно). Морфометрический анализ иммуногистохимического исследования выраженности экспрессии ВПГ 2 антигенов показал, что у больных с плоскоклеточным раком, ограниченным одной локализацией, преобладает слабоположительная реакция (67% (95% ДИ: 29–100,0)). В биоптатах женщин, у которых плоскоклеточный рак распространялся за пределы одной локализации, преобладала выраженная положительная реакция (86% (95% ДИ: 59,8–100,0)). Степень выраженности экспрессии ВПГ 2 коррелирует с распространенностью опухолевого процесса ($r_s=0,55$, $p<0,02$). В случаях без метастатического поражения статистически значимо чаще наблюдалась слабо позитивная экспрессия ВПГ 2 антигенов ($p<0,05$).

Выраженность экспрессии Ki-67, bcl-2, p53 при CIN III и раке шейки матки, особенности экспрессии при герпетическом поражении

Иммуногистохимическое и морфометрическое исследование с антителами к Ki-67 показало, что пролиферативная активность возрастала с утяжелением неопластического процесса. Морфометрический анализ иммуногистохимической реакции с онкопротеином bcl-2 показал, что наиболее высокий уровень экспрессии наблюдался при cancer in situ – 110,4 (95% ДИ: 52,4–273,1) на 1000 клеток. Накопление мутантного типа p53 также значительно возрастало при cancer in situ 122,3 (95% ДИ: 47,8–196,9) (таблица).

Таблица – Результаты иммуногистохимического и морфометрического исследования при CIN III (дисплазии III и cancer in situ) и раке шейки матки (M (95% ДИ))

Патологический процесс	Ki-67	Bcl-2	P53
Дисплазия III	281,7 (193,5–379,0)	88,2 (53,1–123,3)	43,9 (16,6–71,2)*
Cancer in situ	343,4 (249,3–437,5)	110,4 (52,4–273,1)	122,3 (47,8–196,9)*
Рак шейки матки без морфологических признаков ВПГ	388,3 (264,1–512,4)	46,6 (3,3–96,5)	81,2 (40,7–121,7)
Рак шейки матки с морфологическими признаками ВПГ	495,0 (369,7–620,3)	69,2 (4,0–142,5)	110,2 (35,0–185,3)

Примечание – * – наличие статистически значимого различия между показателями групп с тяжелой дисплазией и раком in situ шейки матки ($p<0,05$).

При проведении корреляционного анализа установлена обратная корреляция между степенью экспрессии Ki-67 и bcl-2 при раке шейки матки без светооптических признаков герпеса ($p=0,03$). При раке шейки матки с наличием светооптических признаков герпетического поражения уровень экспрессии Ki-67 коррелировал с p53 ($p=0,0003$). При дисплазии тяжелой степени уровень экспрессии bcl-2 коррелировал с экспрессией антигенов вируса простого герпеса 2 типа ($p=0,03$). Обратная корреляция наблюдалась при раке *in situ* при оценке связи экспрессии bcl-2 и p53 ($p<0,05$). Наличие прямой корреляционной зависимости между экспрессией ВПГ 2 и bcl-2 при дисплазии III степени шейки матки свидетельствует об активации антиапоптозных программ при герпетическом инфицировании на данном этапе предраковой трансформации. По мере прогрессирования неопластических изменений, влияние фактора, блокирующего апоптоз снижается, в то время как приобретает значение мутация wt p53 гена-онкосупрессора с накоплением мутантного онкопротеина p53.

Экспрессия фактора пролиферации Ki-67 в плоскоклеточном раке шейки матки низкой степени злокачественности (Грейд 1) статистически значимо ниже, чем в биоптатах с умеренно злокачественной опухолью (Грейд 2), $p=0,037$. Статистически значимо более высокий уровень накопления мутантного p53 наблюдается при Грейд 2 степени злокачественности плоскоклеточного рака шейки матки ($p=0,006$). При использовании метода ранговых корреляций Спирмена установлено, что при снижении степени дифференцировки рака шейки матки имеет место увеличение пролиферативной активности ($r_s=0,45$, $p=0,03$) и накопления мутантного p53 ($r_s=0,59$, $p=0,003$).

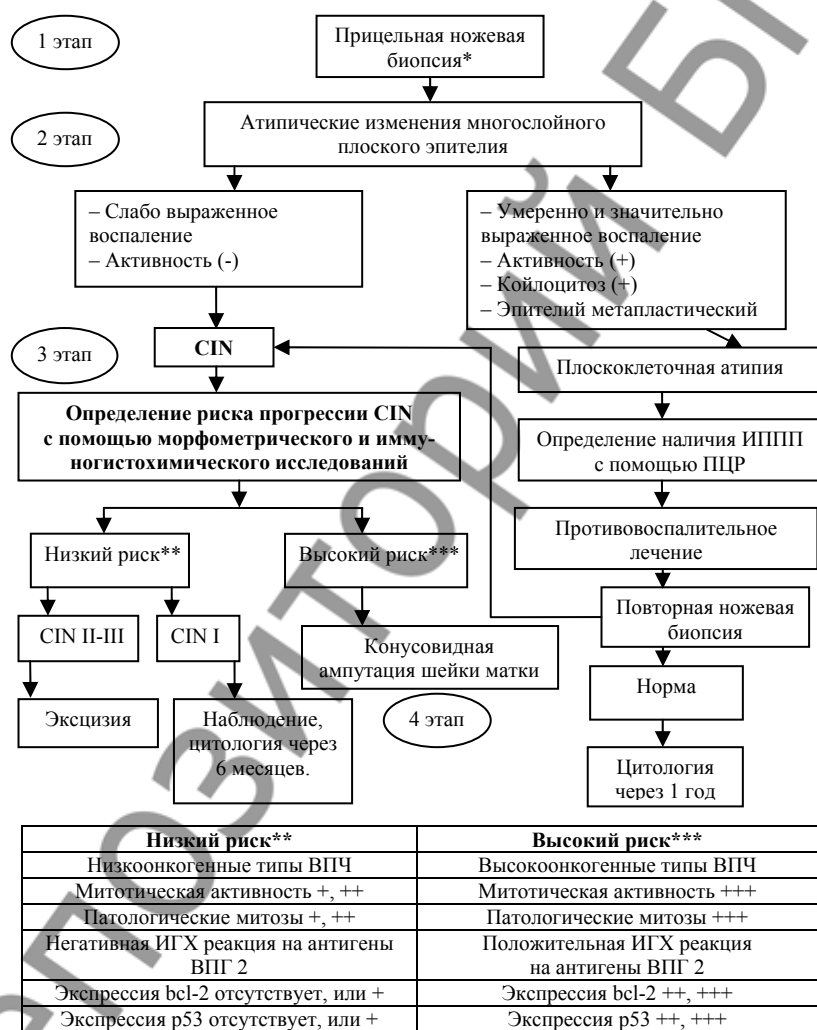
Экспрессия ингибитора апоптоза bcl-2 статистически значимо выше в группе пациентов с раком шейки матки без метастазов ($p=0,018$). При раке шейки матки, не выходящем за пределы эктоцервикса, уровень bcl-2 статистически значимо выше, чем при распространенных опухолях ($p=0,007$). В обеих выше указанных группах преобладал средний и высокий уровень экспрессии bcl-2. Имеет место обратная корреляционная зависимость между выраженностью экспрессии данного фактора и распространенностью опухолевого процесса ($r_s=-0,57$, $p=0,005$), а также прямая корреляция между выраженностью экспрессии данного фактора и отсутствием метастазов опухоли ($r_s=0,50$, $p=0,01$).

Выраженная экспрессия антигенов вируса простого герпеса 2 типа сопровождается повышением пролиферативной активности при CIN III ($p=0,04$), в то же время при слабо выраженной положительной реакции с ВПГ 2 наблюдается высокий уровень экспрессии ингибитора апоптоза bcl-2 ($p=0,04$). Использование метода ранговых корреляций Спирмена показало, что имеется прямая корреляционная зависимость пролиферативной активности

($r_s=0,55$, $p=0,01$), а также обратная – степени экспрессии ингибитора апоптоза bcl-2 ($r_s=-0,55$, $p=0,009$) с выраженностью герпетического поражения.

Прогнозирование течения цервикальной интраэпителиальной неоплазии и плоскоклеточного рака шейки матки на основании морфологических критериев

Полученные данные позволили разработать схему мероприятий по профилактике рака шейки матки, которая повышает эффективность существующего скрининга за счет выявления пациенток с повышенным риском возникновения цервикальной карциномы, что позволяет провести направленную, дифференцированную терапию при снижении экономических затрат на лечение (рисунок).



* – перед биопсией целесообразно проводить выскабливание цервикального канала с целью определения распространенности процесса; ** – низкий риск прогрессии CIN; *** – высокий риск прогрессии CIN

Рисунок – Тактика врача при проведении скрининга предопухолевых заболеваний шейки матки

Разработанная схема способствует усовершенствованию скрининга истинной цервикальной предраковой патологии и помогает предупредить прогрессию дисплазии МПЭ с развитием карциномы. Выделение группы с низким риском прогрессии CIN позволяет избежать агрессивного лечения и его последствий. Разработанная методика дает возможность дифференцировать истинные предраковые состояния от атипических изменений, обусловленных воспалением.

При внедрении разработанной методики достигается экономия бюджетных денежных средств за счет снижения расходов на лечение (31 070,4 у.е.); а также имеют место экономия средств Фонда социальной защиты населения (5 110 у.е.) и уменьшение потерь чистой продукции (16 380 у.е.) за счет снижения количества дней временной нетрудоспособности. Экономический эффект предлагаемой методики скрининга и лечения в расчете на 1000 женщин, заболевших цервикальной интраэпителиальной неоплазией, составит 14 784,2 у.е. При этом коэффициент экономической эффективности затрат на 1000 пациенток будет равен 0,39.

С целью сохранения репродуктивной функции женщины за счет возможности произвести органосохраняющие оперативные вмешательства и повышения эффективности диагностики и лечения на основании результатов собственных исследований разработаны и внесены дополнения в этапы морфологической диагностики и выбора тактики ведения женщин детородного возраста с плоскоклеточным раком шейки матки на стадиях IA1 и IA2 (T1a).

На основании разработанного нами алгоритма к плоскоклеточной карциноме с неблагоприятным прогнозом течения следует отнести случаи, которые характеризуются совокупностью следующих морфологических признаков: при степени дифференцировки Грейд 2 и ниже, имеет место резко выраженная экспрессия фактора пролиферации Ki-67, онкопротеина p53, антигенов вируса простого герпеса и (или) лимфососудистая инвазия опухоли. При патоморфологическом заключении о благоприятном прогнозе плоскоклеточного рака (резко выраженная экспрессия bcl-2, слабо выраженная реакция с антигенами ВПГ 2 типа, отсутствие лимфососудистой инвазии при карциноме с высокой и умеренной степенью дифференцировки) у женщин репродуктивного возраста достаточно выполнения конусовидной ампутации шейки матки с последующим наблюдением (цитологическое исследование 1 раз в 3 месяца в первые 2 года, далее – 2 раза в год).

Выделение групп с благоприятным и неблагоприятным прогнозом микроинвазивного рака шейки матки на основании морфологических критериев и результатов иммуногистохимического исследования, позволяет получить экономию денежных средств. Она достигается за счет снижения стоимости лечения на 125 000 у.е. в результате сокращения продолжительности пребы-

вания в стационаре, а также на 26 280 у.е. за счет уменьшения дней нетрудоспособности и на 84 240 у.е. за счет сокращения потерь чистой продукции в расчете на 1000 пролеченных женщин. При этом экономический эффект предлагаемого алгоритма лечения составит 124 420 у.е. Коэффициент экономической эффективности составит 1,11.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основные научные результаты диссертации

1. Противовоспалительная терапия приводит к статистически значимой регрессии ($p < 0,001$) диспластических изменений многослойного плоского эпителия в 66% (95% ДИ: 53,7–77,5) случаев. В первичных биоптатах шейки матки женщин с обратным развитием признаков атипии статистически значимо чаще наблюдается активное хроническое воспаление ($p = 0,007$) и значительно выраженный хронический цервицит ($p = 0,04$). Уровень койлоцитоза при слабо выраженном цервиците ($p < 0,001$), а также при умеренно и значительно выраженном воспалении ($p < 0,001$) у пациенток с регрессией диспластических изменений статистически значимо более низкий, чем в биоптатах с персистенцией CIN. Процентное отношение патологических митозов к нормальным фигурам деления статистически значимо выше при умеренно и значительно выраженном воспалении (56,2 (50,7–61,6)) у женщин с регрессией диспластических изменений, нежели при таковом у пациенток с персистенцией CIN (13,5 (3,3–23,7)) ($p < 0,001$) [3, 14, 15].

Активное воспаление способствует увеличению количества патологических митозов (как в группе с персистенцией CIN ($p < 0,001$), так и у пациенток с регрессией диспластических признаков ($p < 0,001$)) [3].

2. Утяжеление CIN характеризуется появлением сопряженных морфологических изменений. Возрастает частота патологических митозов ($p = 0,003$), в среднем до 40,4%, у ряда пациенток – до 84% всех делящихся клеток. Имеет место корреляционная связь высокой митотической активности и CIN II ($r_s = 0,753$, $p = 0,005$). По мере прогрессирования CIN наблюдается снижение количества койлоцитов в цервикобиоптатах ($p = 0,037$), что указывает на переход продуктивной ВПЧ-инфекции в предраковое состояние [1, 2, 10, 12, 13].

3. Накопление мутантного онкопротеина p53 значительно возрастает при cancer in situ (122,3 (95% ДИ: 47,8–196,9)) по сравнению с тяжелой дисплазией МПЭ (43,9 (95% ДИ: 16,6–71,2)) ($p = 0,007$). Пролиферативная активность возрастает с утяжелением неопластического процесса: экспрессия фактора пролиферации Ki-67 при раке шейки матки статистически значимо выше, чем при тяжелой дисплазии и CIS ($p < 0,05$) [6].

Экспрессия фактора пролиферации Ki-67 в плоскоклеточном раке шейки матки низкой степени злокачественности (Грейд 1) статистически значимо ниже (240,2 (95% ДИ: 145,6–334,8)), чем в биоптатах с умеренно злокачественной опухолью (Грейд 2) (405,6 (95% ДИ: 310,5–500,6)), $p=0,037$. Статистически значимо более высокий уровень накопления мутантного p53 (107,1 (61,3–152,9)) наблюдается при Грейд 2 степени злокачественности плоскоклеточного рака шейки матки ($p=0,006$) [6, 7].

Экспрессия ингибитора апоптоза bcl-2 статистически значимо выше в группе пациентов с раком шейки матки без метастазов (85,1 (20,9–149,3)) ($p=0,018$), чем у больных с наличием метастазов (14,3 (4,1–24,5)). При раке шейки матки, не выходящем за пределы эктоцервикса, уровень bcl-2 статистически значимо выше (122,3 (95% ДИ: 0,1–244,5)), чем при распространенных опухолях (29,1 (95% ДИ: 0,7–57,4)) ($p=0,007$). Высокий и средний уровень экспрессии ингибитора апоптоза (более 50 на 1000 клеток при увеличении $\times 400$) является благоприятным прогностическим маркером, который свидетельствует об ограниченном процессе ($r_s=-0,57$, $p=0,005$) и отсутствии метастазов ($r_s=0,50$, $p=0,01$) [6, 7].

4. Прогрессирование плоскоклеточного интраэпителиального поражения шейки матки с развитием CIN II статистически значимо чаще ($r_s=0,58$, $p=0,02$) диагностируется при микст-инфекции, обусловленной ВПЧ и ВПГ 2 [1, 2].

Морфологические признаки герпетического поражения выявляются в 48% (95% ДИ: 27,4–68,2) случаев плоскоклеточной цервикальной карциномы. Степень выраженности экспрессии ВПГ 2 антигенов коррелирует с распространенностью опухолевого процесса ($r_s=0,55$, $p<0,02$). У пациентов без метастатического поражения статистически значимо чаще наблюдается слабо позитивная экспрессия ВПГ 2 антигенов ($p<0,05$) [4, 5, 16].

5. Установлена корреляция между увеличением пролиферативной активности и нарастанием экспрессии мутантного p53 ($r_s=0,88$, $p=0,0003$) при раке шейки матки со светооптическими признаками ВПГ 2, а также обратная корреляционная связь между увеличением экспрессии Ki-67 и снижением уровня ингибитора апоптоза bcl-2 ($p=0,03$) при карциноме без герпетических включений. При CIN III шейки матки выраженная экспрессия антигенов вируса простого герпеса 2 типа сопровождается повышением пролиферативной активности с увеличением экспрессии Ki-67 (493,7 (95% ДИ: 341,8–645,6)) ($r_s=0,55$, $p=0,01$), в то же время при слабо выраженной положительной реакции с антигенами ВПГ 2 типа наблюдается высокий уровень экспрессии ингибитора апоптоза bcl-2 (232,8 (91,1–556,7)) ($r_s=-0,55$, $p=0,009$) [5, 6, 7, 11].

6. Разработана комплексная этапная схема диагностического поиска и выбора оптимальной тактики ведения женщин с дисплазией шейки матки.

Пациенткам с высоким риском прогрессии цервикальной интраэпителиальной неоплазии показано выполнение конусовидной ампутации шейки матки. Лечение в группе с низким риском прогрессии зависит от степени диспластических изменений. CIN I следует рассматривать как транзиторное состояние. Данные пациентки подлежат наблюдению с выполнением цитологического исследования через 6 месяцев. При диспластических изменениях, занимающих половину и более толщи многослойного плоского эпителия, с учетом низкого риска прогрессии заболевания, достаточно применение органосохраняющих оперативных методов [8, 17].

Разработаны и внесены дополнения в морфологический этап диагностики плоскоклеточного рака шейки матки на стадиях IA1 и IA2 (T1a) для объективизации дифференцированного подхода к ведению женщин детородного возраста. При патоморфологическом заключении о благоприятном прогнозе течения плоскоклеточного рака (резко выраженная экспрессия bcl-2, слабо выраженная реакция с антигенами ВПГ 2 типа, отсутствие лимфососудистой инвазии при карциноме с высокой и умеренной степенью дифференцировки) у женщин репродуктивного возраста достаточно выполнения конусовидной ампутации шейки матки с последующим наблюдением. При гистологическом заключении о неблагоприятном прогнозе течения карциномы следует выполнять гистерэктомию (тазовую лимфодиссекцию, лучевую терапию – согласно действующим нормативным документам Министерства здравоохранения Республики Беларусь) [9].

7. Внедрение морфологических критериев прогноза течения неопластической трансформации для объективизации лечебной тактики при CIN и плоскоклеточном раке шейки матки T1a стадии позволит получить экономию денежных средств. При лечении цервикальной интраэпителиальной неоплазии соответственно предложенному алгоритму экономический эффект в расчете на 1000 женщин, заболевших CIN, составит 14 784,2 у.е. При этом коэффициент экономической эффективности затрат на 1000 пациенток будет равен 0,39. Экономический эффект при внедрении предлагаемого алгоритма диагностики и ведения женщин с плоскоклеточным раком на ранних стадиях составит 124 420 у.е. Коэффициент экономической эффективности составит 1,11 [8, 9].

Рекомендации по практическому использованию результатов

Результаты настоящего исследования позволяют предложить **практические рекомендации** (в скобках в конце каждой рекомендации приведены категории оценки степени доказательности предлагаемых рекомендаций и качества доказательств, на которых они основаны [Purpose of quality

standards for infectious diseases. P.A. Gross, T.L. Barrett, E.P. Dellinger et al. // Clin. Infect. Dis. – 1994. – Vol. 18. – P. 421].

Установленные светооптические и иммуногистохимические признаки с их количественной и полуколичественной оценкой дают возможность прогнозировать течение цервикальной интраэпителиальной неоплазии и плоскоклеточного рака шейки матки. Патоморфологическое заключение о прогнозе дисплазии и карциномы шейки матки позволяет обосновать целенаправленный подход к лечению и диспансерное наблюдение женщин с данной патологией (А II).

Комплексная этапная схема диагностического поиска и выбора оптимальной тактики ведения женщин с предраковыми состояниями шейки матки позволяет усовершенствовать скрининг истинной цервикальной предраковой патологии, предупредить прогрессию дисплазии МПЭ с развитием карциномы и, таким образом, снизить заболеваемость и смертность от рака шейки матки. Разработанная методика дает возможность дифференцировать истинные предраковые состояния от атипических изменений, обусловленных воспалением (В II).

Разработанный алгоритм морфологической диагностики и тактики ведения женщин с цервикальной интраэпителиальной неоплазией позволяет выделить группы женщин с высоким и низким риском прогрессии CIN, провести рациональную терапию, а также избежать агрессивного лечения и его последствий (В II).

С целью сохранения репродуктивной функции женщины за счет возможности проведения органосохраняющих оперативных вмешательств и повышения эффективности диагностики и лечения разработаны и внесены дополнения в схему ведения женщин детородного возраста с плоскоклеточным раком шейки матки на стадиях IA1 и IA2 (T1a) (В II).

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ СОИСКАТЕЛЯ

Статьи, опубликованные в научных журналах

1. Лесничая, О.В. Клинико-морфологические параллели цервикальных интраэпителиальных неоплазий шейки матки / О.В. Лесничая, Д.М. Семенов, Ю.В. Крылов // Вестн. ВГМУ. – 2008. – Т. 7, № 3. – С. 28–33.

2. Лесничая, О.В. Клинико-морфологическая характеристика цервикальных интраэпителиальных неоплазий у женщин с папилломавирусной инфекцией шейки матки / О.В. Лесничая, Д.М. Семенов, Ю.В. Крылов // Клин. анатомия и оператив. хирургия. – 2008. – Т. 7, № 3. – С. 25–29.

3. Лесничая, О.В. Прогностическое значение воспалительной инфильтрации при цервикальных интраэпителиальных неоплазиях шейки матки / О.В. Лесничая, Д.М. Семенов, Ю.В. Крылов // Мед. панорама. – 2010. – № 4(112). – С. 81–84.

4. Прогностическое значение поражения вирусом простого герпеса 2 типа при цервикальной интраэпителиальной неоплазии III степени и раке шейки матки / О.В. Лесничая [и др.] // Охрана материнства и детства. – 2010. – № 1(15). – С. 8–12.

5. Лесничая, О.В. Морфологические и иммуногистохимические параллели герпетической инфекции при тяжелой цервикальной интраэпителиальной неоплазии и раке шейки матки / О.В. Лесничая, Д.М. Семенов, Ю.В. Крылов // Мед. журн. – 2010. – № 2. – С. 78–81.

6. Процессы клеточного обновления и их взаимосвязь с герпетическим поражением при тяжелой цервикальной интраэпителиальной неоплазии и раке шейки матки / О.В. Лесничая [и др.] // Вестн. ВГМУ. – 2010. – Т. 9, № 2. – С. 36–42.

7. Лесничая, О.В. Влияние герпетической инфекции на пролиферативную активность и апоптоз при раке шейки матки / О.В. Лесничая, Д.М. Семенов, Ю.В. Крылов // Медицина. – 2010. – № 3. – С. 89–92.

8. Лесничая, О.В. Профилактика и лечение дисплазии шейки матки / О.В. Лесничая, Д.М. Семенов, Ю.В. Крылов // Вестн. ВГМУ. – 2010. – Т. 9, № 3. – С. 84–90.

9. Лесничая, О.В. Дифференцированный подход к лечению женщин детородного возраста с раком шейки матки на стадиях IA1 И IA2 (T1a) / О.В. Лесничая, Д.М. Семенов, Ю.В. Крылов // Мед. панорама. – 2010. – № 6(114). – С. 43–46.

Тезисы, материалы конференций

10. Лесничая, О.В. Морфологическая характеристика цервикальных интраэпителиальных неоплазий у женщин с папилломавирусной инфекцией

шейки матки / О.В. Лесничая, Д.М. Семенов, Ю.В. Крылов // Актуальные вопр. пат. анатомии: материалы III съезда Рос. общ-ва патологоанатомов / под ред. Т.А. Федориной. – Самара: Содружество, 2009. – Т. 2. – С. 293–295.

11. Лесничая, О.В. Взаимосвязь экспрессии Ki-67, bcl-2, p53 с выраженностью иммуногистохимической реакции при герпетическом поражении у женщин с папилломавирусной инфекцией шейки матки / О.В. Лесничая, Д.М. Семенов, Ю.В. Крылов // Проблемы здоровья и экологии. – 2010. – № 1(23). – Прил. № 1. – С. 39–42.

12. Семенов, Д.М. Уровень инфицированности женщин репродуктивного возраста с патологией шейки матки высоко онкогенными типами вируса папилломы человека / Д.М. Семенов, Г.И. Вергейчик, О.В. Лесничая // Достижения фундамент. клин. мед. и фармации: материалы 65-й науч. сессии ВГМУ, Витебск, 24–25 марта 2010 г. / Витеб. гос. мед. ун-т; редкол.: В.П. Дейкало [и др.]. – Витебск, 2010. – С. 337–339.

13. Лесничая, О.В. Изучение митотической активности при дисплазии и эпидермизирующейся псевдоэрозии шейки матки / О.В. Лесничая, В.А. Клопова // Достижения фундамент., клин. медицины и фармации: материалы 62-й науч. сессии ВГМУ, Витебск, 22–23 марта 2007 г. – Витебск: ВГМУ, 2007. – С. 313–317.

14. Лесничая, О.В. Патоморфологическая характеристика воспаления при рецидивах дисплазии многослойного плоского эпителия шейки матки / О.В. Лесничая, Ю.В. Крылов, В.А. Клопова // Актуальные вопросы морфологической диагностики заболеваний: материалы Респ. науч.-практ. конф. ВГМУ, Витебск, 18–19 апр. 2008 г. / Витеб. гос. мед. ун-т; под ред. И.В. Самсоновой. – Витебск: ВГМУ, 2008. – С. 210–212.

15. Лесничая, О.В. Ретроспективное изучение роли фоновой патологии в развитии дисплазии многослойного плоского эпителия шейки матки / О.В. Лесничая, В.А. Клопова // Студенческая мед. наука XXI века: материалы 7-й междунар. науч.-практ. конф., Витебск, 1–2 нояб., 2007 г. / Витеб. гос. мед. ун-т; редкол.: А.П. Солодков [и др.]. – Витебск: ВГМУ, 2007. – С. 96–98.

16. Оценка прогностического значения поражения вирусом простого герпеса II типа при цервикальной интраэпителиальной неоплазии (ЦИН) и раке шейки матки / О.В. Лесничая [и др.] // Достижения фундаментальной клин. мед. и фармации: материалы 65-й науч. сессии ВГМУ, Витебск, 24–25 марта 2010 г. / Витеб. гос. мед. ун-т; редкол.: В.П. Дейкало [и др.]. – Витебск: ВГМУ, 2010. – С. 282–284.

Учебно-методические материалы

17. Лесничая, О.В. Алгоритм обследования женщин с цервикальной интраэпителиальной неоплазией (ЦИН), инфекцией половых путей и определение риска прогрессии ЦИН / О.В. Лесничая, Д.М. Семенов Ю.В. Крылов, С.Н. Занько; утв. М-вом здравоохран. Респ. Беларусь 13.11.2008 г., рег. № 078-0708. – Минск: Дикта, 2008. – 9 с.

РЕПОЗИТОРИЙ БГМУ

РЭЗІЮМЭ

Ляснічая Алеся Васільеўна Марфалагічныя крытэрыі прагнозу цяжэння дысплазіі і пласкаклетачнага раку шэйкі маткі

Ключавыя словы: цэрвікальная інтраэпітэліяльная неаплазія, пласкаклетачны рак шэйкі маткі, вірус простага герпесу, цэрвіцыт, Ki-67, bcl-2, p 53.

Аб'ектам даследавання з'явіліся жанчыны з цэрвікальнай інтраэпітэліяльнай неаплазіяй і пласкаклетачным ракам шэйкі маткі.

Мэта работы: вызначэнне марфалагічных крытэрыяў прагнозу цяжэння дысплазіі і пласкаклетачнага раку шэйкі маткі.

Метады: метады непрамой імунапераксідазнай рэакцыі, мікраскапічны метады, метады марфаметрычнай ацэнкі вынікаў імунагістахімічнай рэакцыі з дапамогай камп'ютарных праграм WCIF ImageJ і Aperio Image Scope, малекулярна-генетычныя метады (ПЦР), агульнапрынятыя метады варыяцыйнай статыстыкі з выкарыстаннем камп'ютарнай праграмы «Statistica 8.0».

Атрыманыя вынікі: ацэнены патамарфалагічныя змяненні слізистой абалонкі шэйкі маткі ў жанчын рэпрадуктыўнага ўзросту з цэрвікальнай інтраэпітэліяльнай неаплазіяй, інфіцыраваных ВПЧ. Выяўлена прагнастычнае значэнне працэсу запаленчай інфільтрацыі пры дысплазіі шэйкі маткі. Вызначаны спрыяльныя і неспрыяльныя прагнастычныя маркёры прэдракавага стану і росту пухліны ў шэйцы маткі. На аснове выяўленых крытэрыяў прагнозу вылучаны групы пацыентак з высокай і нізкай рызыкай прагрэсіі дысплазіі шэйкі маткі, а таксама групы са спрыяльным і неспрыяльным прагнозам цяжэння пласкаклетачнай цэрвікальнай карцыномы. Для вылучаных груп распрацаваны дыферэнцыраваныя схемы дыягностыкі і вядзення хворых.

Выкарыстанне вынікаў: зацверджана і ўкаранёна ў практыку інструкцыя па прымяненню МЗ Рэспублікі Беларусь: «Алгарытм абследавання жанчын з цэрвікальнай інтраэпітэліяльнай неаплазіяй (ЦН), інфекцыяй палавых шляхоў і вызначэнне ступені рызыкі прагрэсіі ЦН».

Вобласць прымянення: установы аховы здароўя, якія выконваюць патамарфалагічныя даследаванні шэйкі маткі, лячэбна-прафілактычныя ўстановы, якія аказваюць гінекалагічную і онкагінекалагічную дапамогу, навучальны працэс.

РЕЗЮМЕ

Лесничая Олеся Васильевна Морфологические критерии прогноза течения дисплазии и плоскоклеточного рака шейки матки

Ключевые слова: цервикальная интраэпителиальная неоплазия, плоскоклеточный рак шейки матки, вирус простого герпеса, цервицит, Ki-67, bcl-2, p53.

Объектом исследования явились женщины с цервикальной интраэпителиальной неоплазией и плоскоклеточным раком шейки матки.

Цель работы: определение морфологических критериев прогноза течения дисплазии и плоскоклеточного рака шейки матки.

Методы: метод непрямой иммунопероксидазной реакции, микроскопический метод, методы морфометрической оценки результатов иммуногистохимической реакции с помощью компьютерных программ WCIF ImageJ и Aperio Image Score, молекулярно-генетические методы (ПЦР), общепринятые методы вариационной статистики с использованием компьютерной программы «Statistica 8.0».

Полученные результаты: оценены патоморфологические изменения слизистой оболочки шейки матки у женщин репродуктивного возраста с цервикальной интраэпителиальной неоплазией, инфицированных ВПЧ. Установлено прогностическое значение воспалительной инфильтрации при дисплазии шейки матки. Определены благоприятные и неблагоприятные прогностические маркеры предракового состояния и опухолевого роста в шейке матки. На основании установленных критериев прогноза выделены группы пациенток с высоким и низким риском прогрессии дисплазии шейки матки, а также группы с благоприятным и неблагоприятным прогнозом течения плоскоклеточной цервикальной карциномы. Для выделенных групп разработаны дифференцированные схемы диагностики и ведения больных.

Использование результатов: утверждена и внедрена в практику инструкция по применению МЗ Республики Беларусь: «Алгоритм обследования женщин с цервикальной интраэпителиальной неоплазией (ЦИН), инфекцией половых путей и определение риска прогрессии ЦИН».

Область применения: учреждения здравоохранения, выполняющие патоморфологические исследования шейки матки, лечебно-профилактические учреждения, оказывающие гинекологическую и онкогинекологическую помощь, учебный процесс.

SUMMARY

Lesnichaya Olesya Vasilevna **Morphological criteria of uterus cervix dysplasia** **and squamous cell carcinoma course prognosis**

Key words: cervical intraepithelial neoplasia, cervical squamous cell carcinoma, herpes simplex virus, cervicitis, Ki-67, bcl-2, p53.

Object of investigation: women with cervical intraepithelial neoplasia and cervical squamous cell carcinoma.

Aim of investigation: to define morphological criteria of uterus cervix dysplasia and squamous cell carcinoma course prognosis.

Methods of investigation: indirect immunoperoxidase reaction method, microscopic method, methods of morphometric evaluation of immunohistochemical reaction results by means of computer programs WCIF ImageJ and Aperio Image Scope, molecular-genetic methods (PCR), standard methods of variation statistics (computer program «Statistica 8.0»).

Received results: it is made the estimation of pathomorphological changes in the mucous membrane of the uterus cervix at women of reproductive age with cervical intraepithelial neoplasia, infected by human papillomavirus. The prognostic value of inflammatory infiltration at uterus cervix dysplasia is determined. The favorable and unfavorable prognostic markers of a precancer condition and tumoral growth in uterus cervix are defined. On the basis of the determined prognosis criteria, the groups of patients with a high and low risk of a cervical dysplasia progression, and also groups with the favorable and unfavorable prognosis for cervical squamous cell carcinoma are defined. The differentiation schemes of diagnostics and therapy are developed for the defined groups.

Use of results: the application instruction of Republic of Belarus Ministry of Public Health: «Algorithms of inspection of women with cervical intraepithelial neoplasia (CIN), an infection of genital tracts, and definition of CIN progression risk».

Field of application: public health services which are carrying out pathomorphological examinations of uterus cervix, medico-preventive institutions with gynecological and oncogynecological profile, education process.

РЕПОЗИТОРИЙ БГМУ

Подписано в печать 06.04.11. Формат 60×84/16. Бумага писчая «Кюм Люкс».

Печать офсетная. Гарнитура «Times».

Усл. печ. л. 1,39. Уч.-изд. л. 1,3. Тираж 60 экз. Заказ 255.

Издатель и полиграфическое исполнение:

учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет».

ЛИ № 02330/0494330 от 16.03.2009.

ЛП № 02330/0150484 от 25.02.2009.

Ул. Ленинградская, 6, 220006, Минск.

РЕПОЗИТОРИЙ БГМУ