

ОСОБЕННОСТИ ПРОЯВЛЕНИЙ НЕОПУХОЛЕВОЙ ПАТОЛОГИИ ШЕЙКИ МАТКИ И КОМОРБИДНОГО ФОНА ПРИ СИСТЕМНОЙ НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

Л. А. Наумова, У. М. Ибадова

Цель исследования – оценить особенности проявлений неопухолевой патологии шейки матки при наличии системной недифференцированной дисплазии соединительной ткани. Проведен сравнительный клинико-морфологический анализ у пациентов с патологией шейки матки и признаками системной недифференцированной дисплазии соединительной ткани (1-я группа, $n = 56$) и без нее (2-я группа, $n = 39$). Выявлено преобладание (67,8 %) стигматизации мочеполовой системы, особенности акушерско-гинекологического анамнеза – высокая частота бесплодия (26,8 %, 2-я группа – 7,7 %, $p_{1-2} = 0,0331$), осложнений беременности и родов, нарушений менструальной функции (39,3 %, $p_{1-2} = 0,0007$), высокая частота гиперпролактинемии (42,8 %, $p_{1-2} = 0,0001$), а также дисплазии эпителия в зоне трансформации (66,0 %, 2-я группа – 12,8 %, $p_{1-2} = 0,0000$), которые ассоциируются с иным коморбидным фоном, что, вероятно, формирует различный характер эпигеномных воздействий при наличии и отсутствии дисплазии соединительной ткани и требует дальнейшего изучения.

Ключевые слова: патология шейки матки, системная недифференцированная дисплазия соединительной ткани.

ВВЕДЕНИЕ

Хроническая патология шейки матки (ШМ) занимает одно из ведущих мест в структуре гинекологической заболеваемости и ассоциируется с нарушением процессов физиологической и репаративной регенерации, возникновением фоновых и предопухолевых изменений в слизистой оболочке (СО) с риском развития рака ШМ, занимающим одно из первых мест в структуре онкопатологии у женщин [1–2]. Относящаяся к базовым механизмам сохранения тканевого гомеостаза регенерация определяется, в свою очередь,

как местными клеточными и тканевыми факторами (уровень и устойчивость клеточного метаболизма, адекватность микроциркуляции, характер микроокружения клетки), так и влиянием интегративных систем организма – нервной, эндокринной, системы соединительной ткани (СТ), иммунной системы.

Слизистые оболочки женских половых путей наряду с эпителиальной выстилкой СО различной органной локализации относятся к пограничным тканям организма, строение, функционирование и реагируют

APPEARANCES FEATURES OF UTERINE CERVIX NON-NEOPLASTIC PATHOLOGY AND COMORBIDE BACKGROUND AT SYSTEMIC UNDIFFERENTIATED CONNECTIVE TISSUE DYSPLASIA

L. A. Naumova, U. M. Ibadova

The goal of the research is to evaluate features of uterine cervix non-neoplastic pathology and comorbide background at systematic undifferentiated connective tissue dysplasia. A comparative clinical and morphological analysis in patients with cervical pathology and the signs of systemic undifferentiated connective tissue dysplasia (group 1, $n = 56$) and without it (group 2, $n = 39$) has been carried out. The predominance of (67.8 %) stigmatization of the genitourinary system, particularly the obstetric-gynaecologic anamnesis – high frequency of infertility (26.8 % in group 2 and 7.7 %, $p_{1-2} = 0.0331$), complications of pregnancy and delivery, disorders of menstrual function (39.3 %, $p_{1-2} = 0.0007$), high frequency of hyperprolactinemia (42.8 %, $p_{1-2} = 0.0001$), also epithelium dysplasia in transformation zone (66.0 %, group 2 – 12.8 %, $p_{1-2} = 0.0000$), which are associated with different comorbide background, that probably forms the different nature of epigenomic effects in the presence and absence of connective tissue dysplasia and requires further study, are revealed.

Keywords: uterine cervix pathology, systemic undifferentiated connective tissue dysplasia.

вание которых базируется на эпителио-стромальных отношениях при определяющей роли СТ, обладающей трофической, защитной и морфогенетической функциями; к общим свойствам покровных эпителиев относятся также интенсивность физиологической, репаративной регенерации и высокая частота опухолевой трансформации, ассоциирующиеся с их барьерной функцией; системность поражения СО различной органной локализации; выраженная пластичность, или фенотипическая нестабильность эпителия в патологии, включающая эпителио-мезенхимальный переход [3–4]. В экзоцервиксе все свойства барьерной ткани особенно ярко проявляются в зоне трансформации, которая, являясь нишей стволовых клеток, становится важнейшей «площадкой» для инициации и прогрессирования патологических изменений в ШМ.

В этом контексте интерес представляет патология шейки матки, ассоциированная с дисплазией соединительной ткани (ДСТ), изначально определяющей не просто иной характер «подложки» для эпителиальной выстилки, но и иной характер эпителио-стромальных отношений. Дисплазия соединительной ткани рассматривается как генетически детерминированные или врожденные аномалии структуры (дефекты морфогенетических белков СТ, ферментов синтеза и распада внеклеточного вещества, многочисленных факторов роста, их рецепторов и антагонистов) и функции СТ различных органов и систем, характеризующиеся многообразием клинических проявлений с прогрессирующим течением [5].

С ДСТ ассоциируется широкий спектр акушерско-гинекологической патологии в различных возрастных группах женщин – от гипоплазии половых органов, нарушений менструальной функции и бесплодия до истмико-цервикальной недостаточности, различных осложнений в родах, пролапса половых органов и варикозного расширения вен малого таза [6–10]. Патология экзоцервикса при сочетании ее с ДСТ изучена недостаточно, что и инициировало наше исследование, первые результаты которого представлены в настоящей работе.

Цель работы – выявить особенности проявлений неопухоловой патологии шейки матки и коморбидного фона при наличии системной недифференцированной дисплазии соединительной ткани.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено гинекологическое и общеклиническое обследование, включающее определение уровня половых гормонов, а также морфологическое изучение биоптатов ШМ у 95 женщин репродуктивного возраста, наблюдающихся в кабинете патологии ШМ. Из их числа 56 женщин с фенотипическими, в том числе висцеральными признаками ДСТ, документированными данными инструментальных методов исследования (УЗИ внутренних органов, эхокардиография) составили 1-ю группу, 39 пациенток без признаков ДСТ – вторую. Группы были сопоставимы по возрасту – средний возраст женщин $39,5 \pm 5,2$ и $36,3 \pm 5,8$ лет. Во всех случаях получено добровольное информированное согласие больных на использование в работе результатов их обследования в клинике.

Для морфологического исследования биопсийный материал подвергался стандартной проводке, серийные парафиновые срезы толщиной 4–5 мкм окрашивались гематоксилином и эозином. Световая ми-

кроскопия проводилась на микроскопе Nikon Eclipse Ni M570E (Япония).

Сравнительный статистический анализ выполняли с использованием программы Statistica 6.0 (StatSoft) – параметрических (критерий Стьюдента) и непараметрических методов (χ^2 -критерий, в том числе с поправкой Йетса и точный критерий Фишера). Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез был принят равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

У пациенток 1-й группы в большинстве случаев (75,0 %) имела место генерализованная ДСТ со стигматизацией 3 и более систем при наличии нескольких стигм со стороны каждой системы. Преобладала (82,1 %) стигматизация сердечно-сосудистой системы (пролапс митрального клапана, добавочные хорды левого желудочка, варикозная болезнь), органов зрения (48,2 %), костно-мышечной (75,0 %), и мочеполовой системы (67,8 %), среди стигм последней – нефроптоз (77,8 %) и пороки развития половых органов (66,7 %) – гипоплазия матки, седловидная матка, гипоплазия половых губ. Среди особенностей акушерско-гинекологического анамнеза в 1-й группе в 3,5 раза чаще имело место бесплодие (26,8 %, во 2-й – 7,7 %, $p_{1-2} = 0,0331$), чаще встречались осложнения беременности и родов: выкидыши – 26,8 % (2-я группа – 5,1 %, $p_{1-2} = 0,0014$); только в 1-й группе – слабость родовой деятельности (16,1 %) и истмико-цервикальная недостаточность (35,7 %); также у пациенток 1-й группы чаще имели место осложнения послеродового периода (субинволюция матки, лохиометра, раннее гипотоническое кровотечение) – 21,4 % (2-я группа – 2,5 %, $p_{1-2} = 0,0126$) и нарушения менструальной функции (гипо-, гипер- и альгодисменорея) – 39,3 % (2-я группа – 7,7 %, $p_{1-2} = 0,0007$).

Исследуемые группы были сопоставимы по частоте встречаемости половых инфекций (44,6 и 56,4 %), проявлений цервицита (46,4 и 38,5 %) и инфицированности HPV (62,3 и 58,9 %), но частота сочетанных инфекций преобладала у больных 2-й группы – по группам соответственно 8,9 и 25,6 % случаев, $p_{1-2} = 0,0435$.

Среди патологических изменений экзоцервикса (рис. 1) в зоне трансформации в 1-й группе преобладала дисплазия эпителия (ЦИН от I–II до III ст.) – 66,0 % (во 2-й группе – 12,8 %, $p_{1-2} = 0,0000$), во 2-й – лейкоплакия – 48,7 % (в 1-й – 19,6 %, $p_{1-2} = 0,0036$). В одном случае 1-й группы диагностирован инвазивный плоскоклеточный рак ШМ (HPV-). При отсутствии (на момент публикации) данных полного обследования больной случай интересен множественными стигмами ДСТ со стороны сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта и мочеполовой системы, сохраняющимся на протяжении всей жизни дефицитом массы тела (индекс массы тела – 16,1) в сочетании с олигодисменореей, бесплодием и ранним климаксом, наличием хронической анемии и аутоиммунного тиреоидита (вероятно, в сочетании с аутоиммунным оофоритом), что, на наш взгляд, свидетельствует о генерализованной ДСТ с полисистемными проявлениями. В целом злокачественные новообразования отмечены в анамнезе только у больных 1-й группы – рак ШМ в описанном случае, еще в двух случаях – рак молочной железы. В ряде работ отмечается повышенная частота онкопатологии у больных с ДСТ, что может быть обусловлено общностью нарушенных в клетке сигнальных путей

при ДСТ и опухолях различных локализаций, нарушением эпителио-стромальных отношений и, прежде всего, изменением свойств экстрацеллюлярного матрикса, в частности, нарушением экспрессии адгезивных молекул, накоплением трансформирующего фактора роста бета, играющих важную роль в дифференцировке эпителия. В этом контексте обращает на себя

внимание высокая частота у больных 1-й группы отягощенного по онкопатологии семейного анамнеза – 53,5 % случаев (во 2-й группе – 12,8 %, $p_{1-2} = 0,0007$), в том числе по раку ШМ – 16,1 % случаев, что в 6,2 раза чаще, чем во 2-й группе (2,6 %), по раку молочной железы (14,3 % случаев, во 2-й группе – 2,6 %), по раку тела матки (8,9 % случаев, во 2-й группе – нет).

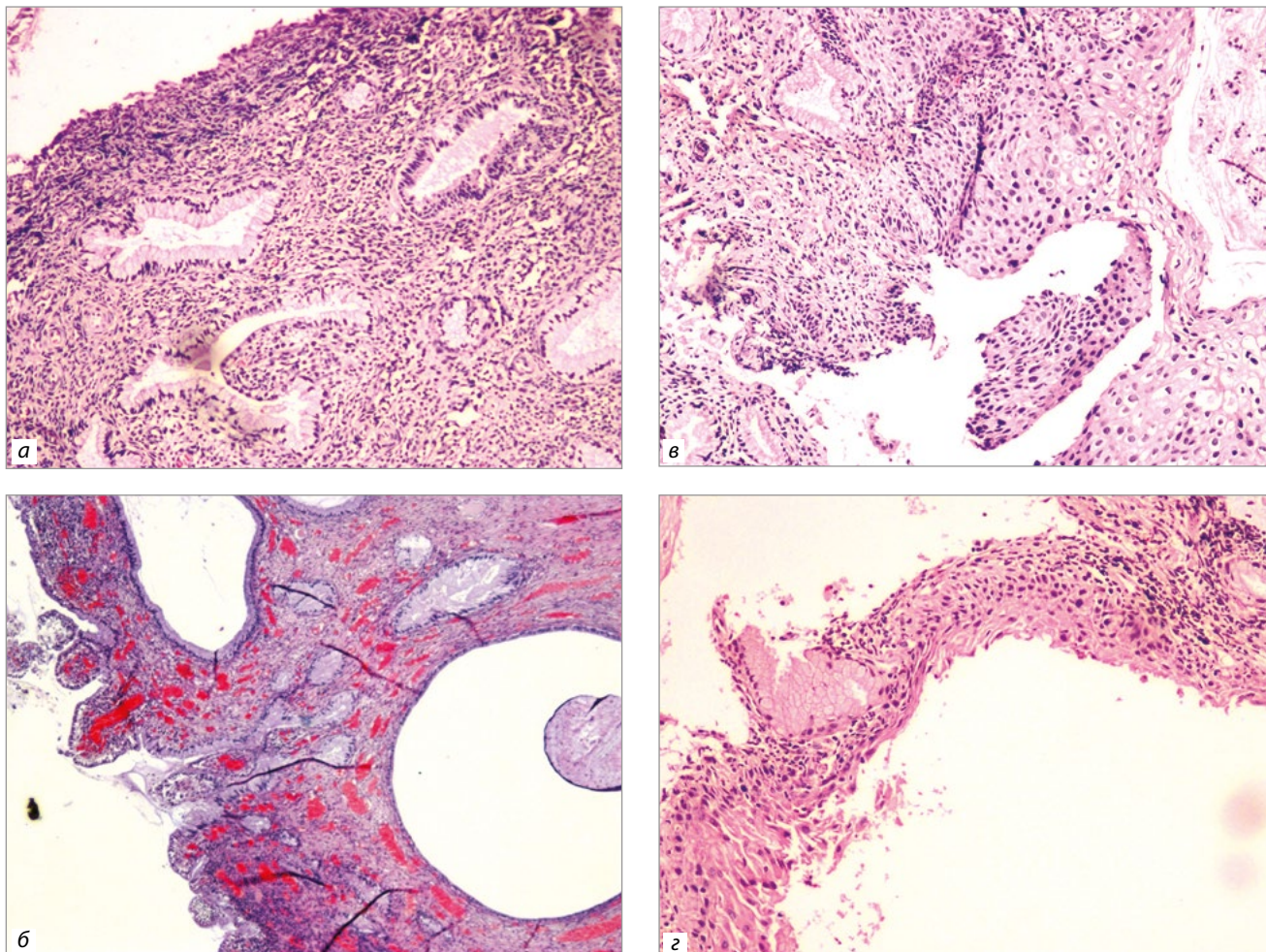


Рис. 1. Морфологические изменения в экзоцервиксе:

а – дисплазия эпителия желез (1-я группа); б – ангиоматоз, выраженное полнокровие сосудов, сосочковые разрастания эпителия, кистозная трансформация желез (1-я группа); в – ЦИН II (1-я группа); г – зона трансформации (2-я группа).

Окраска гематоксилином и эозином. а, в, г – $\times 10$; б – $\times 4$.

В исследуемых группах отмечены также разнонаправленные изменения гормонального статуса: у больных 1-й группы в 5,5 раза чаще встречалась гиперпролактинемия – 42,8 % случаев (во 2-й группе – 7,7 %, $p_{1-2} = 0,0001$), у пациенток 2-й группы – гиперандрогенемия (41,0 % случаев, в первой группе – 1,8 %, $p_{1-2} = 0,0000$), которая нередко (20,5 % случаев) сочеталась с избыточной массой тела и гиперэстрогемией; в целом гиперэстрогемия отмечена у 16 (41,0 %) больных 2-й группы и одной пациентки 1-й группы ($p_{1-2} = 0,0001$). Андрогены, как известно, стимулируют фибропластические реакции, увеличивают прочность и уменьшают растяжимость СТ. Эстрогены, напротив, способствуют преждевременному созреванию фибробластов и их ранней гибели, обуславливая продукцию легкорастворимого и растяжимого коллагена.

Коморбидный фон в обеих группах характеризовался высокой частотой эндокринопатий – по группам соответственно 50,0 и 38,4 % случаев, сопут-

ствующей патологии гепатопанкреатодуоденальной зоны – 35,7 и 20,5 % случаев; избыточная масса тела (предожирение и ожирение I–III степени) имела место по группам соответственно в 33,9 и 51,3 % случаев; только в 1-й группе отмечена высокая частота (51,7 %) хронической патологии мочевыделительной системы (пиелонефрит, мочекаменная болезнь, гломерулонефриты).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, патология ШМ у больных с ДСТ характеризуется рядом особенностей (преобладание гиперпролактинемии, высокая частота дисплазии эпителия в зоне трансформации, особенности акушерско-гинекологического анамнеза) и ассоциируется с иным коморбидным фоном, формирующим, вероятно, различный характер эпигеномных воздействий при наличии и отсутствии ДСТ, что требует дальнейшего изучения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Мерабишвили В. М., Бахидзе Е. В., Лалианци Э. И., Урманчеева А. Ф., Красильников И. А. Распространенность гинекологического рака и выживаемость больных // Вопр. онкологии. 2014. № 3. С. 288–297.
2. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность) / под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, Г. В. Петровой. М. : МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ НМИРЦ Минздрава России, 2017. С. 250.
3. Наумова Л. А. Общепатологические аспекты атрофического поражения слизистой оболочки желудка: особенности клинических и структурно-функциональных проявлений различных морфогенетических вариантов атрофического процесса. М. : Высш. образование и наука, 2013. С. 176.
4. Ye X., Weinberg R. A. Epithelial-mesenchymal plasticity: a central regulator of cancer progression // Trends in Cell Biology. 2015. Vol. 25. № 11. P. 675–686.
5. Кадурина Т. И., Горбунова В. Н. Дисплазия соединительной ткани : рук. для врачей. СПб. : Элби, 2009. 703 с.
6. Тышкевич О. С., Кравченко Е. Н. Дисплазия соединительной ткани – актуальная проблема современного акушерства : обзор литературы // Мать и дитя в Кузбассе. 2014. № 3 (58). С. 4–8.
7. Керемкулова Н. В., Серов В. Н., Никифоров Н. В., Торшин И. Ю., Громова О. А., Перетятко Л. П., Кузнецов Р. А. Влияние недифференцированной дисплазии соединительной ткани на исходы беременности и родов: клинические аспекты, морфологические и иммуногистохимические особенности плаценты // Земск. врач. 2013. № 3 (20). С. 28–32.
8. Мозес В. Г., Мозес К. Б. Клинические проявления системного поражения соединительной ткани у женщин раннего репродуктивного возраста с варикозным расширением вен малого таза // Бюл. сиб. медицины. 2006. № 3. С. 87–90.
9. Гаспарян С. А., Афанасова Е. П., Стариченко Л. В. Дисплазия соединительной ткани как причина развития пролапса гениталий // Журн. акушерства и женск. болезней. 2009. № 5. С. 29–30.
10. Фролов А. Л., Кулаковский В. А., Никифоров М. В. Роль маркеров дисплазии соединительной ткани в развитии истмико-цервикальной недостаточности при беременности // Мать и дитя в Кузбассе. 2014. № 3 (58). С. 54–56.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Наумова Людмила Алексеевна – доктор медицинских наук, профессор кафедры патофизиологии и общей патологии Медицинского института, Сургутский государственный университет; e-mail: naumovala@yandex.ru.

Ибадова Улвия Маиловна – аспирант, Сургутский государственный университет; e-mail: ulvanochka@mail.ru.

ABOUT THE AUTHORS

Naumova Lyudmila Alekseevna – Doctor of Science (Medicine), Professor, Department of Pathological Physiology and General Pathology, Medical Institute, Surgut State University; e-mail: naumovala@yandex.ru.

Ibadova Ulviya Mailovna – Postgraduate, Surgut State University; e-mail: ulvanochka@mail.ru.