

Molecular genetic markers and clinical characteristics of essential thrombocythemia / A.A. Shernyakova, I.S. Masrtynekevich, V.A. Shuvaev [et al.] // *Clinical oncohematology*. – 2017. – V.10, №3. – P.402-408. DOI: 10.17650/1818-8346-2017-12-2-30-38.

7. Duangnapasatit D. Clinical Manifestations and Risk Factors for Complications of Philadelphia Chromosome-Negative Myeloproliferative Neoplasms / D. Duangnapasatit, E. Rattarittamrong, T. Rattanathammethee // *Asian Pac J Cancer Prev*. 2015. Vol.16, №12. – P.5013-5018. DOI: 10.7314/APJCP.2015.16.12.5013.

8. Moulard O. Epidemiology of myelofibrosis, essential thrombocythemia, and polycythemia vera in the European Union / O. Moulard, J. OMehta, J. Fryzek [et al.] // *Eur J Haematol*. – 2014. – Vol.92, №4. – P.289-297. doi: 10.1111/ejh.12256. DOI: 10.1111/ejh.12256.

9. Arellano-Rodrigo E. Increased platelet and leukocyte activation as contributing mechanisms for thrombosis in essential thrombocythemia and correlation with the JAK2 mutational status / E. Arellano-Rodrigo, A. Alvarez-Larran, JC Reverter // *Haematologica*. – 2006. – Vol.91, - №2. – P.169-175.

10. Xavier S.G. JAK2V617F mutation in patients with splanchnic vein thrombosis / S.G. Xavier, T. Gadelha, G Pimenta // *Dig Dis Sci*. – 2010. – Vol.55, №6. – P.1770-1777.

11. Vainchenker W. New mutations and pathogenesis of myeloproliferative neoplasms / W. Vainchenker, F. Delhommeau, SN Constantinescu // *Blood*. – 2011. – Vol.118, №7 – P.1723–1735. DOI:10.1182/blood-2011-02-292102.

12. Tefferi A. Survival and prognosis among 1545 patients with contemporary polycythemia vera: an international study / A. Tefferi, E. Rumi,

G. Finazzi [et al.] // *Leukemia*. – 2013. – Vol.27. – P.1874-1881. DOI: 10.1038/leu.2013.163

13. Tefferi A. Genetic risk assessment in myeloproliferative neoplasms / A. Tefferi // *Mayo Clinic proceedings*. – 2017. – Vol.92, №8. – P.1283-1290. DOI: 10.1016/j.mayocp.2017.06.002

14. The 2016 WHO classification and diagnostic criteria for myeloproliferative neoplasms: document summary and in-depth discussion / T.Barbui, J. Thiele, H. Gisslinger [et al.] // *Blood cancer J*. – 2018. – Vol.8, №2. – P.15. DOI: 10.1038%2Fs41408-018-0054-y

15. Casini A. Thrombotic complications of myeloproliferative neoplasms: risk assessment and risk-guided management / A. Casini, P. Fontana, T.P. Lecompte // *J. ThrombHaemost*. – 2013 – Vol.11, №7. – P.1215-1227. DOI: 10.1111/jth.12265.

М.П. Кириллина, И.В. Кононова, С.И. Софронова,
А.К. Иванова, Е.Л. Лушникова

ВСТРЕЧАЕМОСТЬ ДИСПЛАСТИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ ШЕЙКИ МАТКИ У ЖЕНЩИН РАЗНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП

DOI 10.25789/YMJ.2019.67.11

УДК 618.146-006.6-084(571.56)

Работа проведена на основе анализа результатов цитологических исследований женщин разных возрастных групп с диспластическими изменениями с целью определения частоты встречаемости предраковых заболеваний шейки матки. Раннее выявление и лечение предраковых заболеваний шейки матки будут способствовать реальному снижению уровня заболеваемости и смертности от рака шейки матки.

Ключевые слова: скрининг, онкоцитология, диагностика, дисплазия, рак шейки матки.

The work was carried out on the basis of an analysis of the results of cytological studies of the cervix with dysplastic changes in women of different age groups in order to determine the frequency of occurrence of cervical precancerous diseases. Early detection and treatment of cervical precancer will contribute to a real reduction in the incidence and mortality from cervical cancer.

Keywords: screening, oncocytology, diagnostics, dysplasia, cervical cancer.

Патологии шейки матки (ШМ) составляют, по данным различных авторов, от 10 до 15% от всех гинекологических заболеваний [3]. Причины и механизмы возникновения и развития патологических процессов шейки матки – достаточной сложный и малоизученный процесс [2]. Как известно, в качестве предраковых состояний ШМ рассматриваются диспластические изменения эпителия ШМ [6], при этом доказано, что одним из главных условий развития дисплазии и рака ШМ является персистенция вируса папил-

ломы человека (ВПЧ) [8,9]. Большое значение в развитии диспластических процессов в шейке матки имеет состояние местного иммунитета как регулятора процессов регенерации [1], а также гормонального статуса, поскольку в многослойном плоском эпителии шейки матки клеточный рост и дифференцировка являются гормонозависимыми. Так как гормональный статус у женщин зависит и от возраста, это определяет целесообразность изучения особенностей диспластических изменений ШМ в разных возрастных группах вне зависимости от обнаружения у пациенток ВПЧ. Кроме того, частота эпителиальных дисплазий увеличивается с возрастом [6], однако при этом наибольший патогенный эффект ВПЧ проявляется у женщин молодого возраста, реализуясь в развитии цервикальной интраэпителиальной неоплазии (Cervical Intraepithelial Neoplasia, CIN) тяжелой степени [9], что также требует более тщательного изучения возрастных особенностей патоморфологических проявлений дисплазий. Дисплазия – понятие морфологическое, поэтому этот диагноз

ставится только на основании данных цитологического и гистологического исследования [6]. При дисплазиях в шеечных мазках цитологически обнаруживаются клетки с дискариозом. В зависимости от выраженности изменения ядерно-цитоплазматического соотношения и других структурных особенностей (форма ядра, содержание и распределение хроматина, включения в цитоплазме) различают 3 степени CIN – CIN 1 (легкая дисплазия), CIN 2 (умеренная дисплазия) и CIN 3 (тяжелая дисплазия) [7]. Цитологическая картина CIN 1 представлена сравнительно зрелыми клетками с относительно крупными ядрами. Эти клетки располагаются разрозненно или в двухмерных скоплениях среди неизмененных клеток плоского эпителия. Клетки сохраняют признаки дифференцировки цитоплазмы, характерные для поверхностного и промежуточного слоев плоского эпителия. Ядра – слабогиперхромные, с однотипной равномерной зернистой структурой хроматина, ядрышки отсутствуют. Часто находят признаки инфицирования вирусом папилломы человека (ВПЧ).

ЯНЦ КМП: **КИРИЛЛИНА Мария Петровна** – к.б.н., в.н.с.-руковод. лаб.; зав. лаб. Клиники Медицинского института СВФУ им. М.К. Аммосова, kirillina@mail.ru, **КОНОНОВА Ирина Васильевна** – к.м.н., н.с., **СОФРОНОВА Саргылана Ивановна** – к.м.н., гл.н.с. – руковод. отдела; **ИВАНОВА Анна Константиновна** – врач КЛД (цитолог) Клиники МИ СВФУ; **ЛУШНИКОВА Елена Леонидовна** – д.б.н., проф., руковод. Института молекулярной патологии и патоморфологии ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины», г. Новосибирск.

При CIN 2 клетки по форме и размеру напоминают клетки незрелой плоскоклеточной метаплазии, но с более крупными ядрами. Цитоплазма имеет четкий контур (характерный признак плоскоклеточной дифференцировки). Ядерно-цитоплазматическое соотношение увеличено. Наблюдается гиперхромия ядер, структура хроматина зернистая, ядрышки не просматриваются. Иногда обнаруживают признаки ВПЧ-инфекции. В цитологических препаратах при CIN 3 признаки атипии более выражены. В клетках видны четкие контуры цитоплазмы, что позволяет их отнести к клеткам плоского эпителия. Ядерно-цитоплазматическое соотношение резко увеличено. Выраженная атипия особенно хорошо видна в ядре: хроматин глыбчатый, ядерная мембрана неравномерна, ядрышки отсутствуют. Практически отсутствуют и признаки ВПЧ-инфекции [5].

Цель исследования - установить особенности встречаемости диспластических изменений ШМ у женщин разных возрастных групп. Для этого определить частоту встречаемости и динамику CIN 1, CIN 2, CIN 3 и рака ШМ в цитологических мазках женщин разных возрастных групп, прошедших обследование с 2016 по 2018 г. включительно, а также частоту и динамику в зависимости от года обследования и возраста женщин.

Материалы и методы исследования. В лаборатории патоморфологии, гистологии и цитологии Клиники Медицинского института СВФУ им. М.К. Аммосова проведен анализ цитологического материала шейки матки 7600 женщин в возрасте от 18 до 88 лет, которые обратились в период 2016 – 2018 гг. в различные медицинские учреждения Республики Саха (Якутия) с профилактической и диагностической целью.

Материалом исследования явились мазки со слизистой ШМ и цервикального канала. Цитологическая диагностика проводилась путем окрашивания стекол по методу Романовского - Гимза. Цитологический диагноз – степень CIN, рак ШМ, устанавливался в соответствии с клинико-морфологической классификацией Я.В. Бохмана (1976). Частоту встречаемости CIN 1, CIN 2, CIN 3, рака ШМ в мазках выражали в процентах по отношению к общему количеству женщин, у которых были обнаружены дисплазии.

Результаты и обсуждение. Общее количество пациенток с диспластическими изменениями шейки матки разной степени составило 931 чел. Из них

прошедших цитологическое исследование в 2016 г. – 128 (13,7% от общего количества), в 2017 г. – 322 (34,6%), в 2018 г. – 481 женщина (51,6%). По возрастному составу распределение обследованных осуществилось следующим образом: женщины до 25 лет - 144 (15,5%), 26-35 лет – 222 чел. (23,8%), 36-45 лет – 212 (22,7%), 46 – 55 лет – 192 (20,6%), 56 лет и старше – 161 (17,3%).

При анализе частоты встречаемости CIN разной степени, а также рака ШМ в цитологических мазках всех женщин, прошедших обследование с 2016 по 2018 г. включительно, видно, что наибольший показатель приходится на CIN 1, которая была зарегистрирована у 578 женщин, т.е. 62,1% от всех исследованных, CIN 2 была обнаружена у 241 женщины (25,9%), CIN 3 у 97, что составило 10,4% от всех дисплазий шейки матки в обследуемой группе (рис.1-2). Рак шейки матки цитологически был обнаружен в 15 случаях и составил 1,6% от общего числа обследованных женщин. Необходимо отметить, что высокая частота встречаемости CIN 1 может объясняться тем, что она выявляется и при воспалении шейки матки, когда при цитологическом исследовании обнаруживаются репаративные атипичные клетки – эквиваленты дисплазии. Эти явления

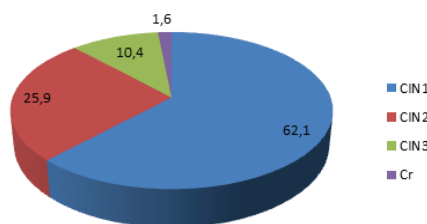


Рис. 1. Распределение встречаемости дисплазий разной степени в период 2016-2018 гг.

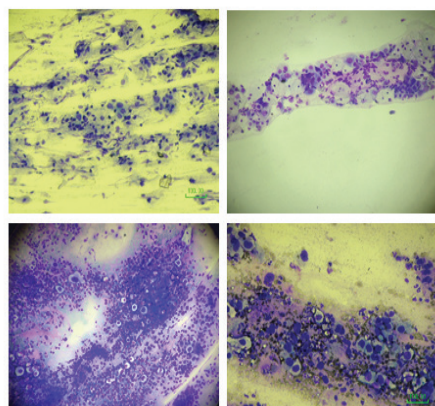


Рис. 2. Клетки с признаками дисплазии: А – (легкой CIN 1), В – умеренной (CIN 2), С, D – тяжелой (CIN 3) степени, x200

часто исчезают после противовоспалительного лечения, элиминации вирусного агента [4].

Анализ частоты встречаемости CIN 1, CIN 2, CIN 3 и рака ШМ за трехлетний период (с 2016 по 2018 г. включительно) в зависимости от года обследования показал рост CIN 1 от года к году при одновременном уменьшении CIN 2 и CIN 3 (рис.3). Частота встречаемости CIN 1 в 2018 г. увеличилась на 52,6% по сравнению с 2016 г., в то

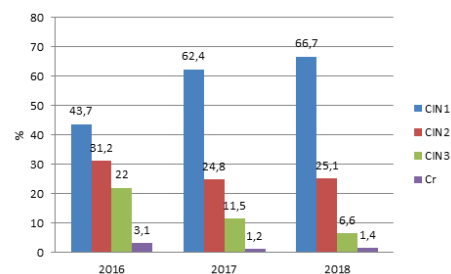


Рис.3. Динамика встречаемости дисплазий разной степени за период 2016-2018 гг.

время как встречаемость CIN 2 уменьшилась на 24,3%, а CIN 3 - в 3,3 раза. Частота встречаемости рака ШМ в исследованных мазках за трехлетний период уменьшилась в 2,2 раза. Это говорит о позитивной динамике в развитии дисплазий. Рост CIN 1 можно объяснить реактивными изменениями эпителия при различных воспалительных заболеваниях. Снижение CIN 2 и CIN 3, рака ШМ может быть связано с постоянным наблюдением за пациентками, постоянным контролем за развитием дисплазий в динамике и эффективностью проведенного лечения.

При изучении частоты встречаемости дисплазий шейки матки в зависимости от возраста наш анализ показал, что наиболее часто диагностируемой патологией шейки матки во всех возрастных группах явилась CIN 1 (рис.4). Максимальное значение частоты встречаемости CIN 1 (14,2%) наблюдалось у женщин в возрастной категории 26-35 лет, минимальное (10%) - было в группе 56 лет и старше. Одинаково максимальное значение встречаемо-

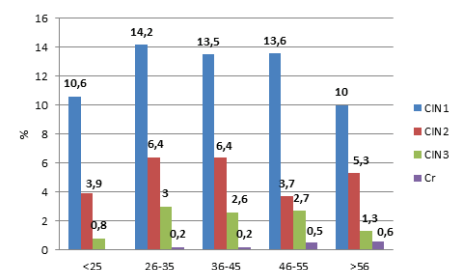


Рис.4. Частота встречаемости дисплазий шейки матки в различных возрастных группах

сти CIN 2 (6,4%) было отмечено в двух группах (26-35 и 36-45 лет). Обе группы представляют женщин фертильного возраста. Минимальное значение частоты встречаемости CIN 2 (3,7%) – в группе женщин 46-55 лет. Наиболее часто CIN 3 отмечалась у женщин в возрасте 26-35 лет (3%). Минимальная частота выявления CIN 3 (0,8%) была у женщин до 25 лет. Полученные нами данные, свидетельствующие о максимальном количестве женщин, заболевших в фертильном возрасте, являются тревожным фактом, так как данный контингент пациенток представляет собой не только репродуктивно значимую часть женского населения, но и активную в социальном отношении группу. Рак шейки матки цитологически был выявлен в 15 случаях и составил 1,6% от общего числа обследованных женщин (рис.5). Максимальная частота

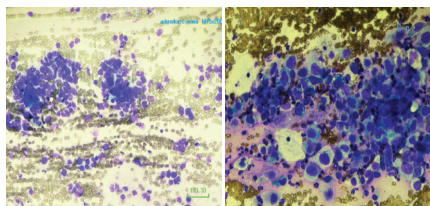


Рис.5. Рак шейки матки: А – аденокарцинома, В – плоскоклеточный рак x200

та встречаемости рака ШМ отмечалась в возрастной категории 56 лет и старше – 6 случаев (0,6%). Нужно отметить, что частота встречаемости рака ШМ растет в зависимости от возраста пациенток. У женщин 46-55 и 56 лет и старше этот показатель больше в 2,5 и 3 раза соответственно, чем у женщин 26-45 лет (у женщин до 25 лет рак ШМ не был обнаружен). Это подтверждает исследования, согласно которым прогрессирование тяжести дисплазий идет многие десятилетия [10]. Также по мере увеличения выраженности дисплазии возрастает опасность ее прогрессирования и уменьшается шанс на регрессию.

Заключение. Частота встречаемости CIN 1, CIN 2, CIN 3 и рака ШМ в мазках ШМ и цервикального канала обратно зависима от степени дисплазии во всех возрастных группах женщин, прошедших обследование с 2016 по 2018 г. Показатель встречаемости CIN 1 рос от 2016 к 2018 г. при одновременном уменьшении показателей

CIN 2, CIN 3 и рака ШМ. Анализ показателей встречаемости CIN 1, CIN 2, CIN 3 и рака ШМ в зависимости от возраста выявил их наибольшую частоту среди женщин 26-35 лет, у женщин 36-45 лет CIN 2 выявлялась в такой же частоте, как в предыдущей группе, у женщин 46-55 лет наблюдался резкий рост рака ШМ – в 2,5 раза по сравнению с двумя предыдущими группами, хотя пик встречаемости рака ШМ был у пациенток 56 лет и старше.

Регулярное цитологическое обследование ШМ приводит не только к уменьшению количества впервые выявленных больных от года к году, но и к отсутствию или замедлению негативной динамики и возможной регрессии уже существующих патологических изменений ШМ. Профилактика, раннее выявление и эффективное лечение злокачественных опухолей является одним из важнейших разделов современной медицины. Анализ данных заболеваемости дисплазиями и раком ШМ подтверждает необходимость регулярного проведения профилактических осмотров женщин с обязательным цитологическим исследованием, диспансеризацией и лечением больных с фоновыми заболеваниями ШМ. Такие мероприятия должны быть оптимизированы в соответствии с возрастом женщин. Конечно, наши результаты требуют специальных исследований, направленных на разработку научно обоснованных путей решения основных проблем, связанных с выявлением, профилактикой и лечением ранних форм рака ШМ. Однако в настоящее время мы рекомендуем обратить более пристальное внимание врачей на женщин 1980-1990 гг. рождения (возрастная группа 26-35 лет), у которых наиболее часто встречались дисплазии всех степеней, включая тяжелые, и на женщин начиная с 1960 г. рождения (возрастная группа 46-55 лет и старше), у которых наблюдался резкий рост рака ШМ.

Статья выполнена в рамках НИР "Эпидемиологические аспекты злокачественных опухолей в условиях Крайнего Севера, разработка современных методов ранней диагностики, профилактики с использованием высокоинформативных фундаментальных методов исследования. (М06;01;01)" (№ 0556-2014-0006).

Литература

1. Бабаева А.Г. Регенерация: факты и перспективы / А.Г. Бабаева. - М., 2009. - 336 с. Babayeva A. G. Regeneration: facts and perspective / A. G. Babayeva. - M., 2009. - p.336.
2. Влияние инфекций на репродуктивную систему женщин / В.И. Краснополянский, О.Ф. Серова, В.А. Туманова [и др.] // Российский вестник акушера гинеколога. - 2004. - Т. 4, № 5. - С. 26-29. <https://medi.ru/info/8022/>
3. Новик В.И. Факторы эффективности цитологического скрининга рака шейки матки / В.И.Новик// Практическая онкология. - 2010. - Т.11, №2. - С.66-71. <http://practical-oncology.ru/assets/articles/203.pdf>
4. Полякова В.А. Онкогинекология / В.А.Полякова. - М.: изд-во «Медицинская книга», 2001. - 192с.
5. Полонская Н.Ю. Повышение эффективности диагностики заболеваний шейки матки: в помощь cytologist и специалисту по кольпоскопии / Н.Ю. Полонская, П.И. Некрасов, С.И. Роговская // Доктор.ру. - №2 (12). - 2015. - С.6-9. <https://rusmg.ru/images/5.pdf>
6. Прилепская В.Н. Заболевания шейки матки, влагалища и вульвы / В.Н. Прилепская. -М.: МЕД пре-информ, 2005. - 432 с.
7. Сидельникова В.М. Первичная потеря беременности / В.М.Сидельникова, - М.:Триада-X, 2000. - 304с. <https://www.twirpx.com/file/261155/>
8. Munoz N. Epidemiological classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer / N. Munoz, F. X. Bosch, S. de Sanjose [et al.] // N. Engl. J. Med., 2003. - Vol. 348 (6). - P. 518-527.
9. Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs (WHO Classification of Tumours) / Ed. Fattaneh A. Tavassoli, Peter Devilee. Lyon.: IARCPress. 2003. - P. 266-268.
10. Richart R. M. A follow-up study of patients with cervical dysplasia / R. M. Richart, B. A. Barron // Amer.J. Obstet. Gynecol. - 1969. - Vol.105. - P. 386-393.