

М.Х. Каттаходжаева¹, Е.В. Енькова², Г.Д. Реимназарова¹,
Э.Э. Каршиева¹, З.Н. Кадырова¹, В.В.Енькова², К.И.Обернихин²

Клинико-лабораторные и морфологические параллели в диагностике доброкачественных заболеваний шейки матки

¹Ташкентский государственный стоматологический институт,

²ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н.Бурденко Минздрава России,

Резюме. Морфологическая диагностика является золотым стандартом в диагностике рака шейки матки. Комбинация цитологического исследования, гистологического исследования биоптата и иммуногистохимического анализа обеспечивает точную информацию, необходимую для принятия обоснованных решений о лечении и прогнозе. Своевременное и точное выявление рака шейки матки на ранних стадиях с использованием этих методов значительно повышает шансы на успешное лечение и улучшение прогноза. Регулярные гинекологические осмотры и скрининг, включая Пап-тесты, имеют решающее значение для предотвращения развития и ранней диагностики рака шейки матки.

Ключевые слова: клиническая лабораторная диагностика, морфология, цитология, рак шейки матки, гинекология.

Актуальность. По данным ВОЗ, во всем мире рак шейки матки является четвертым по распространенности видом злокачественных новообразований среди женского населения. По оценкам, в 2020 г. зафиксировано 604 000 новых случаев заболевания. Примерно 90% от произошедших в 2020 г. 342 000 случаев смерти от рака шейки матки (РШМ) были зафиксированы в странах с низким и средним уровнем дохода [1,3,10,15]. В последние годы особое внимание исследователей приковано к проблеме цервикальной интраэпителиальной неоплазии шейки матки (Cervical Intraepithelial Neoplasia — CIN), или плоскоклеточному интраэпителиальному поражению (Squamous Intraepithelial Lesion — SIL), — патологическому процессу, при котором в толще многослойного плоского эпителия шейки матки появляются клетки с различной степенью атипии и нарушением дифференцировки [2,4,8,17]. Плоскоклеточные интраэпителиальные поражения различной степени тяжести предшествуют развитию инвазивного рака шейки матки и поэтому требуют особого внимания со сторон профессионального сообщества акушеров-гинекологов [5,6,20,21]. Дисплазия в многослойном плоском эпителии характеризуется нарушением нормальной дифференцировки в связи с гиперплазией базальных и парабазальных клеток, что приводит к изменениям ядерно-цитоплазматического соотношения в пользу ядра, полиморфизму структуры ядерного аппарата, появлением в тканях митотически делящихся клеток в средних и верхних слоях эпителиального пласта [7, 9]. Таким образом, при дисплазии происходит перестройка всего эпителия в целом, нарушается тканевая дифференцировка, появляются молодые недифференцированные клеточные элементы с явлениями атипии. В 2008 г. Харальд цур Хаузен получил Нобелевскую премию «За открытие вируса папилломы человека, как причины цервикального рака». Ученый доказал, что до 85% случаев РШМ ассоциировано именно с этим вирусом [11,12,13,14].

Папилломавирусная инфекция — одна из самых распространенных в мире и занимает первое место среди всех ИППП. Заражение ВПЧ происходит преимущественно половым путем. Пик инфицирования вирусом приходится на возраст 16–25 лет [16,18]. На сегодняшний день описано более 200 типов ВПЧ, около 30 из них могут поражать эпителий уrogenитального тракта. Практически в 100% случаев РШМ ассоциирован с ВПЧ [19,22,23]. Согласно последним поправкам классификации 2015 г., понятие «цервикальные интраэпителиальные неоплазии» включает LSIL, что соответствует CIN легкой степени (CIN I) и классифицируется по МКБ-10 как легкая дисплазия. HSIL включает CIN умеренной (CIN II) и тяжелой (CIN III) степени тяжести, а также карциному *in situ* [24,25].

На сегодняшний день четко сформулированы факторы риска развития предрака и раковых состояний шейки матки: раннее начало половой жизни, частая смена половых партнеров, высокий паритет родов и высокая частота оперативных вмешательств на органах малого таза в анамнезе, наличие сопутствующих уrogenитальных инфекций и нарушений влагалищного биотопа, табакокурение, иммунодефицитные состояния, генетическая предрасположенность, гормональные факторы. Ряд исследований, проведенных западными группами, доказали, что у женщин в возрасте 24–27 лет наиболее часто выявляются CIN I–II степени тяжести, в то время как CIN III диагностируются у женщин возрастной группы 35–42 лет [1,4,7,13]. Вместе с тем, независимо от тяжести CIN и наличия ВПЧ-инфекции, высока вероятность риска регрессии заболевания. Вероятность элиминации вируса снижается на 21% каждые 5 лет. Так, LSIL (CIN I) в 50% случаев подвергается обратному развитию, в 10% прогрессирует до HSIL (CIN III) и менее чем в 2% случаев переходит в инвазивный рак шейки матки. Соответственно, можно предположить, что развитие инвазивной формы рака шейки матки — результат несовершенства или несвоевременной диагностики заболевания. Предрасполагающими факторами к этому являются: несвоевременный визит пациентки к врачу, отсутствие единых скрининговых программ, недооценка результатов цитологического исследования и ВПЧ-тестирования, неправильная интерпретация результатов кольпоскопии, а следовательно, ошибка в выборе места взятия прицельной биопсии шейки матки. Таким образом, для улучшения диагностики и подбора адекватного лечения необходимо понимание патогенеза цервикальных интраэпителиальных неоплазий. Золотым стандартом диагностики является прицельная биопсия шейки матки и (по показаниям) выскабливание цервикального канала, чувствительность данного метода составляет 86,7% при специфичности 90,4% [26, 27]. Цель исследования — провести комплексное клиничко-лабораторное и морфологическое исследование случаев доброкачественных заболеваний шейки матки женщин различных возрастных групп для выявления истинной частоты и тяжести CIN.

Материал и методы исследования. Материал для исследования был отобран на базе гинекологического отделения 3-й многопрофильной клиники Ташкентской медицинской академии (ТМА) в период 2021-2022 годы. Забор материала для

гистологической верификации был проведен у 76 женщин разных возрастных групп: 1 группа (n=20) - женщины возрастом 20 – 29 лет; 2 группа (n=29) – женщины возрастного диапазона 30-39 лет, 3 группа (n=17) – женщины возрастом 40-54 лет; 4 группа (n=8) – женщины в возрасте 55-65 лет. Всем женщинам было проведено предварительное микробиологическое исследование влагалищного биотопа с применением тест-системы Фемофлор-16, цитологическое исследование влагалищных мазков, окрашенных по Папаниколау, расширенная кольпоскопия с выявлением йод-негативных зон, а также конизация шейки матки с последующей гистологической верификацией биоматериала. Готовые препараты были исследованы и описаны с использованием бинокулярного электронного микроскопа Eugomex Bio Blue с фотокамерой и монитором.

Результаты исследования были статистически обработаны с использованием стандартного программного обеспечения с использованием критериев Манна-Уитни, и t-критерия Стьюдента. Изучаемые показатели считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Полученные результаты и их обсуждение. При проведении комплексной оценки состояния влагалищного биотопа методом ПЦР-тестирования набором Фемофлор-16, установлено, что для женщин возрастной группы 20-29 лет характерен выраженный аэробный дисбиоз (55%), для второй группы женщин – условный анаэробный дисбиоз (51,7%), для третьей – выраженный анаэробный дисбиоз (52,9%), для четвертой – выраженный аэробный дисбиоз (62,5%), при $p < 0,05$. По результатам цитологического исследования влагалищных мазков установлено, что для цитологической картины мазков 1 группы характерна высокая частота встречаемости атипии клеток многослойного эпителия (80%); 2 группы – атипия клеток многослойного плоского эпителия и низкая степень эпителиального плоского поражения (48,2% и 51,4% соответственно); 3 группы – в 71% случаев – низкая степень эпителиального плоского поражения; для 4 группы – 87,5% случаев низкой степени эпителиального плоского поражения ($p < 0,05$). Данные цитологического исследования согласуются с данными ПАП-теста. Так, для 1 группы наблюдения был характерен воспалительный тип влагалищных мазков, 2 группы – диспластический тип, 3 группы – диспластический тип с единичными случаями плоскоклеточной метаплазии, 4 группы – плоскоклеточная метаплазия.

По заключению гистологического исследования в разных возрастных группах были отмечены поражения слизистой шейки матки эрозивного характера, воспалительные процессы и диспластические процессы различной степени тяжести, а также интраэпителиальные повреждения. Так, в исследуемых группах CIN I было выявлено у 20 женщин, что составило 26,3% от всего числа случаев; CIN II у 13 женщин - 17,1%; эрозии, в том числе и стационарные эндоцервикозы, определены у 35 больных - 46,1% из общего числа исследованных, а также обнаружены железистые полипы шейки в 8 случаях (10,5%). По данным литературных источников дисплазии умеренной степени зачастую распространены среди женщин возрастной категории 40-

55 лет, в наших наблюдениях высокая распространённость вышеуказанного состояния встречалась в более молодом возрасте 31-40 лет. Эрозивные изменения шейки матки являются также предпосылкой и фоном для развития интраэпителиальной карциномы, неоплазии и аденокарциномы наряду с железистыми полипами [1,3,4]. Результаты морфологического исследования тканей шейки матки у женщин разных возрастных групп продемонстрировали увеличение частоты риска развития пренеопластических поражений и интраэпителиальной карциномы среди женщин в возрасте до 40 лет. В группе женщин от 20 до 30 лет CIN I выявлено у 6 женщин (7,8%), CIN II у 3-х (3,9%) остальные патологии: эрозии 9 случаев (11,8%), полипы 2 –(2,6%). Во второй группе CIN I - у 7 женщин (9,2%), CIN II у 5ти (6,6%), эрозии и стационарный эндоцервикоз у 14 больных (18,4%), полипозные изменения у 3-х (3,9%). В третьей группе CIN I - у 4 женщин (5,2%), CIN II у 3ти (3,9%), эрозии и стационарный эндоцервикоз у 10 больных (13,2%), полипозные изменения у 2-х (2,6%). В четвёртой группе 55-65 лет, CIN I - у 3 женщин (3,9%), CIN II у 2-х (2,6%), эрозии у 2-х (2,6%), в одном случае определили железистый пролиферирующий полип, что составило 1,4 %, при $p < 0,05$. Морфологическая картина при дисплазиях лёгкой степени характеризовалась неравномерной пролиферацией эпителиальных клеток, гиперхромией ядер, с примесью воспалительно-клеточной инфильтрации из лимфоцитов и мононуклеаров. Наличие воспалительных изменений со стороны тканей, в подавляющем большинстве случаев интраэпителиальной неоплазии плоского эпителия, в наших исследованиях подтверждено как микробиологическими, так и цитологическими исследованиями. В отдельных случаях наблюдалось развитие лейкоплакии с гиперплазией многослойного плоского эпителия шейки матки с очагами деструкции. Гиперплазия слоёв многослойного плоского эпителия, очаги пролиферации и стирание границ базальной мембраны за счёт воспалительно-клеточной инфильтрации в подлежащих участках были неотъемлемыми признаками хронического цервицита. В участках эрозивных изменений были обнаружены множественные кистозно-расширенные и деформированные железистые стромальные структуры. При этом визуализировались пласты призматического эпителия с участками лизиса, кистозно-измененными железами в строме, с многорядным эпителием с темно окрашенными ядрами. В некоторых случаях визуализировались фрагменты шейки матки с явлениями акантоза, дис- и паракератоза многослойного плоского эпителия, отрывом базальных клеток в виде скоплений в строме, а также очаговая лимфопрولیферативная инфильтрация стромы. Гистологическая картина стационарного эндоцервикоза характеризуется призматическим эпителием, находящегося в состоянии очаговой пролиферации с включениями ворсинчатых структур на поперечном срезе. Отмечается густое расположение базальных клеток. Также встречаются участки с атрофией эпителия и воспалительной инфильтрацией подлежащей стромы, отмечаются извитые и кистозно-измененные железы с признаками дисплазии. У трех женщин в старшей возрастной группе были зафиксированы тяжелые диспластические изменения плоского эпителия шейки матки с полиморфизмом и атипией клеток, carcinoma in situ и CIN III.

Выводы. По результатам проведенного комплексного клинико-лабораторного и морфологического исследования установлено, что в когорте женщин возрастом 20-65 лет прослеживается увеличение частоты встречаемости пренеопластических поражений и интраэпителиальной карциномы в возрасте младше 40 лет. Во всех клинических случаях обнаружены морфологические признаки воспалительной инфильтрации как эпителиального пласта, так и подлежащей стромы. Полученные нами данные свидетельствуют о необходимости полноценного противомикробного и противовоспалительного лечения перед проведением хирургического лечения заболеваний шейки матки с целью получения максимального положительного эффекта терапии. Результаты гистологических исследований требуют настороженности и проведения систематического контроля состояния шейки матки женщин в гинекологических кабинетах и кабинетах скрининга РШМ, с целью предупреждения осложненных поражений предраковых процессов.

Литература / References.

1. Киселев В.И., Муйжнек Е.Л., Ашрафян А.Л., Сухих Г.Т. Новая парадигма прогрессирования цервикальных неоплазий: от фундаментальных знаний – к практической гинекологии. *Акушерство и гинекология*. 2019;(1):5–12. <https://doi.org/10.18565/2019.1.5-12>.
2. Ашрафян Л.А., Киселев В.И., Кузнецов И.Н., Серова О.Ф., Узденова З.Х., Герфанова Е.В. Рак шейки матки: проблемы профилактики и скрининга в Российской Федерации. *Доктор.Ру*. 2019;(11):50–54. <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2019-166-11-50-54>.
3. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. (ред.). Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии Минздрава РФ»; 2020. 239 с.
4. Савельева Г.М., Сухих Г.Т., Манухин И.Б., Радзинский В.Е. (ред.). *Гинекология. Национальное руководство*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017. 1048 с. Режим доступа: https://www.cpkmed.ru/materials/El_Biblio/AktualDoc/akusherstvo-i-ginekologija/9.pdf.
5. Байрамова Г.Р., Баранов И.И., Ежова Л.С., Трофимов Д.Ю., Припутневич Т.В., Амирханян А.С., Старинская А.М. Плоскоклеточные интраэпителиальные поражения шейки матки: возможности ранней диагностики и тактики ведения пациенток. *Доктор.Ру*. 2019;(11):61–67. <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2019-166-11-61-67>.
6. Ochs K., Meili G., Deibold J., Arndt V., Gunthert A. Incidence trends of cervical cancer and its precancerous lesions in women of Central Switzerland from 2000 until 2014. *From Med. (Lausanne)*. 2018;5:58. <https://doi.org/10.3389/fmed.2018.00058>.
7. Khieu M., Butler S.L. High Grade Squamous Intraepithelial Lesion. *StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2019*. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430728>.
8. Прилепская В.Н., Сухих Г.Т. (ред.). *Диагностика, лечение и профилактика цервикальных неоплазий*. М.: МЕДпресс-информ; 2020. 80 с.
9. Абакарова П.Р., Прилепская В.Н. ВПЧ-ассоциированные заболевания шейки матки. Возможности комплексной терапии. *Гинекология*. 2017;19(5):4–9. Режим доступа: <https://gynecology.orscience.ru/2079-5831/article/view/30007>.
10. Ткаченко Л.В., Свиридова Н.И., Шишиморова С.Г. Анализ структуры носительства вируса папилломы человека у пациенток с цервикальной интраэпителиальной неоплазией легкой степени. *Вестник ВолгГМУ*. 2020;1(73):116–119. [https://doi.org/10.19163/1994-9480-2020-1\(73\)-116-119](https://doi.org/10.19163/1994-9480-2020-1(73)-116-119).
11. Тихомиров А.Л., Сарсания С.И., Филатова Г.А. Вирус папилломы человека: от понимания иммуногенеза к рациональной тактике ведения. *Гинекология*. 2018;(3):5-11. https://doi.org/10.26442/2079-5696_2018.3.5-11.
12. Ткаченко Л.В., Свиридова Н.И., Шишиморова С.Г., Делеске И.А. Динамика показателей цитокинового статуса и аутоиммунитета у пациенток с латентными формами папилломавирусной

инфекции. Акушерство и гинекология. 2020;(9):225–232. <https://doi.org/10.18565/aig.2020.9.225-232>.

13. Прилепская В.Н., Абакарова П.Р., Довлетханова Э.Р., Гусаков К.И., Назарова Н.М., Межевитинова Е.А. ВПЧ-ассоциированные заболевания шейки матки (цервикальная интраэпителиальная неоплазия). Акушерство и гинекология. Алгоритмы диагностики и лечения. 2021;(Прил. 12):13–18.

14. Межевитинова Е.А., Донников А.Е., Прилепская В.Н. Дисплазия шейки матки. Роль цитокиноотерапии в повышении эффективности лечения. Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. 2019;7(4):66–71. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/displaziya-sheiki-matkirol-tsitokinoterapii-v-povyshenii-effektivnosti-lecheniya>.

15. Боровиков И.О., Куценко И.И., Горринг Х.И. Опыт применения иммуномодулирующего препарата в терапии папилломавирусной инфекции гениталий у женщин. Акушерство и гинекология. 2018;(3):122–128. <https://doi.org/10.18565/aig.2018.3.122-128>.

16. Абакарова П.Р., Прилепская В.Н., Межевитинова Е.А., Донников А.Е. Локальная цитокиноотерапия в комплексном лечении ВПЧ-ассоциированных заболеваний шейки матки. Гинекология. 2019;21(1):28–32. <https://doi.org/10.26442/20795696.2019.1.190284>.

17. Дубровина С.О., Ардинцева О.А., Красильникова Л.В., Варичева М.В., Африкьян О.А. К вопросу о диагностике, профилактике и терапии патологии шейки матки. Гинекология. 2018;20(5):33–36. https://doi.org/10.26442/2079-5696_2018.5.33-36.

18. Зароченцева Н.В., Джиджихия Л.К. Цервикальные интраэпителиальные неоплазии: современный взгляд на проблему и пути решения. Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. 2016;(4):92–101.

19. Адамян Л.В., Аполихина И.А., Артымук Н.В., Ашрафян Л.А., Баранов И.И., Байрамова Г.Р. и др. Цервикальная интраэпителиальная неоплазия, эрозия и эктропион шейки матки: клинические рекомендации. М.; 2020. 59 с. Режим доступа: http://disuria.ru/_ld/10/1047_kr21N86N87MZ.pdf. Adamyan

20. Гизингер О.А., Радзинский В.Е. Вирус папилломы человека: патогенез и коррекция иммунных нарушений. Доктор.Ру. Гинекология. 2021;118(6):80–86. <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2021-20-6-80-86>.

21. Довлетханова Э.Р., Абакарова П.Р. Современные возможности диагностики и лечения ВПЧ-ассоциированных заболеваний гениталий. Медицинский совет. 2020;(3):107–113. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-3-107-113>.

22. Каттаходжаева М.Х., Каршиева Э.Э. Применение радиоволновой и аргоноплазменной энергии в лечении фоновых и предраковых заболеваний шейки матки// Сборник мат. Первой научно-практической конференции: “Инновации в Здравоохранении : тенденции и перспективы”. Ташкент 27-28 марта 2020, стр. 292

23. Каттаходжаева М., Каршиева Е., Амонова З. (2022). Innovative technologies for the treatment of cervical intraepithelial neoplasia of the cervix. in Library, 22(1), 1–3. извлечено от <https://inlibrary.uz/index.php/archive/article/view/14772> 6.

24. Каттаходжаева М.Х. Современные взгляды на роль генитальной папилломовирусной инфекции в развитии предраковых заболеваний шейки матки// Журнал репродуктивного здоровья и уронефрологических исследований/ №1 (2020), стр. 22-27

25. Енькова Е.В., К. И. Обернихин, Оценка частоты случаев инфицирования вирусом папилломы человека в пре- и постменопаузе / // Week of Russian science (WeRuS-2023) : Сборник материалов XII Всероссийской недели науки с международным участием, посвященной Году педагога и наставника, Саратов, 18–21 апреля 2023 года / Редколлегия: Н.А. Наволокин, А.М. Мильников, А.С. Федонников. – Саратов: Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского, 2023. – С. 145.

26. Микробиом влагалища на страже женского здоровья (обзор литературы) / Е. В. Енькова, К.И.Обернихин, В. В. Енькова. // Сибирское медицинское обозрение. – 2023. – № 4(142). – С. 15-22. – DOI 10.20333/25000136-2023-4-15-22.

27. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2021;71:209–49. doi:10.3322/caac.21660.

Abstract.

**M.H. Kattakhodzhaeva, E.V. Enkova, G.D. Reimnazarova, E.E. Karshieva, Z.N. Kadyrova,
V.V.Enkova, K.I.Obernikhin**

**CLINICAL, LABORATORY AND MORPHOLOGICAL PARALLELS IN THE DIAGNOSIS OF
BENIGN CERVICAL DISEASES**

*Tashkent State Dental Institute, Dep. of Obstetrics and Gynecology
Burdenko VSMU, Dep. of Obstetrics and Gynecology No. 2, Dep. of Operative Surgery with Topographic
Anatomy*

Morphological diagnosis is the gold standard in the diagnosis of cervical cancer. The combination of cytological examination, histological biopsy examination and immunohistochemical analysis provides accurate information necessary for making informed decisions about treatment and prognosis. Timely and accurate detection of cervical cancer in the early stages using these methods significantly increases the chances of successful treatment and improved prognosis. Regular gynecological examinations and screening, including Pap tests, are crucial to prevent the development and early diagnosis of cervical cancer.

Keywords: clinical laboratory diagnostics, morphology, cytology, cervical cancer, gynecology

Сведения об авторах: Каттаходжаева Махмуда Хамдамовна – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии Ташкентского государственного стоматологического института; kattohodzhaeva@mail.ru; Енькова Елена Владимировна – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии №2 ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н.Бурденко Минздрава России; enkova@bk.ru; Реймназарова Гулсара Джамаловна – к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии Ташкентского государственного стоматологического института; reumnazarova@yandex.ru; Каршиева Элнова Эльбековна – к.м.н., докторант кафедры акушерства и гинекологии Ташкентского государственного стоматологического института; karshiewa@mail.uz; Кадырова Зебо Нуриддиновна – докторант кафедры акушерства и гинекологии Ташкентского государственного стоматологического института; kadyrova_zebo@mail.uz; Енькова Валерия Вадимовна – к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии №2 ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н.Бурденко Минздрава России, valeria_enkova@mail.ru; Обернихин Кирилл Игоревич – ассистент кафедры оперативной хирургии с топографической анатомией ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н.Бурденко Минздрава России, kirill.obernixin@yandex.ru.

Конфликт интересов: авторы заявляют отсутствие конфликта интересов.

Статья поступила в редакцию 17.02.2025; одобрена рецензентами и принята к публикации 12.03.2025.