

Марат Оспанов атындағы «Батыс Қазақстан медицина университеті» КЕАҚ

**PhD докторлық диссертациялық жұмыстың
Аннотациясы**

**"Әйелдердің аналық бездері ісіктерінің малигнизациялануының
морфологиялық көрсеткіштерін зерттеу"**

"6D110100-Медицина" мамандығы.

АДИЛГЕРЕЕВА АҚМАРАЛ САПАРБАЙҚЫЗЫ

Ғылыми кеңесші:

М. ғ. к. қауымдастырылған профессор Журабекова Г. А.

Шетелдік кеңесші:

MD, Professor Ibrahim A. Abdelazim, Kuwait

Қазақстан Республикасы

Ақтөбе – 2022ж.

Мәселенің өзектілігі.

Globocan (2021) мәліметтері бойынша бүкіл әлемде аналық без қатерлі ісігі ең көп таралған патология болып табылады, ауру мен өлімнің көбеюіне бейім. 2020 жылы аналық бездің қатерлі ісіктерінің малигнизациясы 1106 жағдайды құрады. Қазақстан, өкінішке орай, әлемдік статистика деректеріне сәйкес жасы бойынша Asr-9.5 стандартталған коэффициентке ие, бұл осы патологияның жаһандық сипатын көрсетеді [Sung H., Ferlay J. et al., 2021].

Қатерлі ісік ауруын зерттеу жөніндегі Халықаралық агенттіктің мәліметтері бойынша әлемде аналық без ісіктерінің 290 мыңнан астам жаңа жағдайы тіркелген [Bray F., Ferlay J. et al., 2018]. Дамыған елдерде аурушандықтың стандартталған көрсеткіші 9,1; дамушы елдерде – 100 мың әйел адамға шаққанда 5,0 құрайды. ТМД елдерінде аурушандықтың стандартталған көрсеткіштері 100 мың әйел адамға шаққанда 3,0-ден 7,0-ге дейін [Аксель Е.М., Виноградова Н.Н., 2018]. Қазақстанда өлімнің стандартталған көрсеткіші 100 мыңға әйел адамға шаққанда 4,9-ды құрады және әрі қарай көбею ықтималдығы басым [Куанышкалиева А.Н., Игисинов Н.С., Турганбаева А.К., 2016]. Бұл осы патологияның кең таралуына және қатерлі ісіктердің кейбір гистологиялық түрлерінің қатерлі трансформациясы жоғары әлеуетіне байланысты [Flaum N., Crosbie E. J., Edmondson R. J. et al., 2020].

Рак ауруын азайту стратегиясында және зақымдану үрдісінің ерте белгілері қай жерде басталатынын білуге визуализацияның жаңа әдістерін қолдану арқылы алғашқы болжау анықтауға көмектеседі. Атап айтқанда, аналық без ісігі эпителиальды биомаркерлерін зерттеудің мақсаты ерекше, өйткені аналық без ісігі бұл түрі барлық ісіктердің 90% құрайды [Elorriaga M.Á., Neugo J.L., Mieza J. et al., 2021]. Пациенттердің көпшілігінде бұл патология дамудың ерте сатыларының жасырын ағымына және тиімді скрининг стратегиясының болмауына байланысты кеш сатысында диагноз қойылады [Hamidi F, Gilani N, Belaghi RA., 2021]. Уақыт өте келе емдеудің жай-күйін, прогрессиясын және тиімділігін бағалау үшін көптеген биомаркерлер зерттелді және қолданылды (Radu M.R.; Pr̃adatu A.; Duic̃a F. et al., 2021).

Бұл патологияның агрессивті ағымы қатерлі процестің биологиялық сипатына және гистологиялық алуан түрлілігіне байланысты. Тұтас болжам қатерлі ісіктің морфологиялық түрімен анықталады, бірақ жетілудің алғашқы кезеңдерінде анықталады [Chen F., Jiang K. Giant, 2020].

Иммуногистохимиялық әдісті күнделікті тәжірибеге енгізудің болашағы мен орындылығы және молекулалық биологияның басқа әдістерімен біріктіру жасушалардың пролиферативті және апоптоздық белсенділігін егжей-тегжейлі анықтауға мүмкіндік беретіні сөзсіз. Ең маңызды морфологиялық диагноз, ол негізгі болып табылады. Сонымен қатар, иммуногистохимиялық реакциялардың нәтижелері антиденелер қолдану арқылы айтарлықтай толықтырылады және дәл тексеру үшін негізгі болып саналады [Бейсенаева А.Р., 2015].

Қазіргі уақытта аналық бездердің қатерлі ісіктерін диагностикалау және болжау үшін заманауи, дәл болжаудың рөлін анықтайтын ықтимал биомаркерлерді білу қажеттілігі туындады. Сонымен қатар, ісік процесінің белсенділігін жаңа алгоритмдер мен қосымша кешенді әдістерді қолдана отырып, операцияға дейінгі кезеңде зерттеу ерте диагностика аурудың болжамы мен қолайлы нәтижесіне айтарлықтай әсер етеді [Rojas V. et al., 2016].

Қазіргі уақытта зерттелген индикаторлардың бірі - егжей-тегжейлі сипатталған малигнизация тәуекелінің индексін есептеу біздің жұмысымызда көрініс табады.

Зерттеудің мақсаты: Әйел адамдарда аналық бездері ісіктерінің морфофункционалды жағдайын зерттеу және ерте малигнизация қаупін бағалау.

Зерттеу міндеттері:

1. Гистологиялық қорытындымен салыстырғанда аналық без ісіктері бар әйелдерде малигнизация тәуекел индексінің (RMI) болжамды маңыздылығын анықтау;
2. Әйелдерде аналық без ісіктерінің тіндік жасушалық құрылымдарының жай-күйінің биологиялық маркерлерін зерттеу;
3. Әйелдерде аналық бездің неоплазмасының ерте пайда болу қаупінің диагностикалық және морфологиялық өлшемдерін беру.

Зерттеудің ғылыми жаңалығы:

1. Ерекшелігі, сезімталдығы, оң және теріс болжамдық құндылығы көрсеткіштерін нақтылай отырып, әйелдердің әртүрлі жас топтарындағы аналық бездің қатерсіз ісіктерінің малигнизация тәуекел индексін есептеудің шекті көрсеткіштері айқындалды.
2. Малигнизация индексінің қауіп-қатерінің нәтижелері әртүрлі жас топтарындағы аналық бездердің қатерлі ісіктерінің малигнизация жиілігі туралы ғылыми деректерді толықтырды, бұл жалпы емдеу шараларының тактикасы мен хирургиялық емдеудің қолайлы нәтижелерін анықтайды.
3. Малигнизация индексінің қауіп - қатерін зерттеу емдеуді жоспарлау және хирургиялық араласудың тактикасын таңдау кезеңінде диагностикалық мүмкіндікті "алтын стандарт" - диагностикалық гистологиялық әдіспен кеңейтеді.

Теориялық және практикалық маңызы:

1. Қатерлі ісік индексінің қаупін есептеудің диагностикалық әдісін енгізу диагностикалық кезеңдегі диагностикалық дәлдікті арттырады және операциядан кейінгі кезеңде хирургиялық араласудың тиімсіздігін төмендетеді.
2. Қатерлі ісік қаупінің индексін есептеу практикалық дәрігерлерге арналған клиникалық нұсқаулықта көрсетілген.

3. Бұл зерттеу практикалық ұсынады асқыну қаупі жоғары, қосымша емдеуді немесе мұқият бақылауды қажет ететін топтарды болжауға қызығушылыққа ие.

Қорғау үшін негізгі ережелер

Аналық бездердің қатерсіз ісіктерінің малигнизация қаупін болжау кешенді түрде жүргізілуі керек: СА125 деңгейін анықтау, кистаның орналасуы мен құрылымының ультрадыбыстық сипаттамалары, әйелдің жасы. Бұл көрсеткіштерді әрқайсысын бөлек зерттеу диагноз қоюға және неоплазманың нәтижесін сенімді болжауға мүмкіндік бермейді.

Қатерлі ісіктің табиғатын морфологиялық зерттеу жасына байланысты морфологиялық өзгерістерді көрсетті, қатерлі ісіктің ең үлкен қаупі менопауза алдындағы және постменопауза жасында пайда болады. Пролиферация (Кі67) және апоптоз (Р53) гендерінің экспрессиясы қатерсіз жаңа түзілімдер арасында қатерлі ісік қаупін бағалаудың негізгі көрсеткіштері болып табылмайды.

Жұмыстың апробациясы. Диссертациялық жұмыстың негізгі ережелері " М. Оспанов атындағы БҚМУ" ғылыми-проблемалық комиссиясының кеңейтілген отырысында баяндалды. Жүргізілген зерттеу нәтижелері халықаралық конгрестер мен конференцияларда баяндалды:

Халықаралық ғылыми-практикалық конференция "Ғылыми идеялардан командьлық жобаға" 24-25 қазан, 2019, Ақтөбе қ.

"ISMS 2020" XXVII Халықаралық морфологиялық ғылымдар симпозиумы. XXVII International Symposium on Morphological science" Cell, tissue, organs – experience, innovation and progress " 27-31 мамыр, 2021, Алматы қ., Қазақстан.

Халықаралық практикалық конференция - the Second International Scientific – Practical Virtual Conference In Modern Medicine "Women' s Health & Reproductive Endocrinology: Prognosis, Achievement & Challenges" July 30-31, 2021, Таллин, Эстония.

"16th Congress of the European Association of Clinical Anatomy (EACA) held jointly with the XII Meeting of the International Symposium of Clinical and Applied Anatomy (ISCAA)" 14-16 қыркүйек, 2021, г. Падова, Италия.

Жарияланым туралы мәлімет

Диссертациялық зерттеу тақырыбы бойынша 7 ғылыми жұмыс жарияланды, оның ішінде:

1- импакт-факторге ие Халықаралық ғылыми басылымда Scopus ақпараттық базасында индекстелген басылымда жариялау.

3 - ҚР БҒМ Білім және ғылым саласындағы бақылау комитеті ұсынған ғылыми басылымдарда; 3-халықаралық ғылыми конгрестер материалдарында (Алматы, 2021; Падова, Италия, 2021) және конференцияда (Таллин, Эстония, 2021) орындалды.

- Әдістемелік ұсынысы. Г.А. Журабекова, А. С. Әділгереева, А. Абделазим, А. Д. Балмағамбетова "Аналық бездерінің резервін және аналық бездердің ерте

предикторларын зерттеу ерекшеліктері" әдістемелік ұсынысы. Әдістемелік ұсыныс, Алматы, 2021ж.

2020 жылғы "2" қыркүйектегі № 11836 авторлық куәлігі

Нысанның атауы: "Clinical and pathological features of women with adnexal masses admitted as emergency cases to the Gynecology Department of West Kazakhstan University". Нысанның құрылған күні: 17.12.2019

2022 жылғы «14» наурыздағы № 24336 авторлық куәлігі

Нысанның атауы: «Interrelation of risk indicators of malignancy index and morphological determinants of ovarian tumor». Нысанның құрылған күні: 01.11.2021

Диссертацияның көлемі мен құрылымы

Диссертациялық жұмыс компьютерлік мәтіннің 123 бетінде жазылған және кіріспеден, әдебиеттерді, зерттеу материалдары мен әдістерін, өз зерттеулерінің нәтижелерін талқылаудан, қорытындылардан, практикалық ұсынымдарды, әдебиеттер тізімі мен қосымшадан тұрады. Жұмыс 23 кестемен, 44 суретпен суреттелген. Пайдаланылған әдебиеттер тізімінде 229 ғылыми жарияланым бар, оның ішінде 43 орыс тілінде және 186 ағылшын тілінде.

ЗЕРТТЕУ МАТЕРИАЛДАРЫ МЕН ӘДІСТЕР

Зерттеудің жалпы сипаттамасы

Дизайн: 1 кезең: ретроспективті талдау.

2 кезең: проспективті салыстырмалы зерттеу.

I кезеңі - ретроспективті талдау үшін клиника басшысының келісімін алғаннан кейін үш жыл бойы (2016-2018 ж.) Ақтөбе қаласының гинекология бөлімшелерінде ем алған 318 пациенттің ауру тарихына ретроспективті талдау жүргізілді. Ауру тарихына сәйкес: жасы, паритеті (репродуктивті анамнез: жүктілік саны, босану саны), менархе және етеккір жағдайы, тұқым қуалаушылық, гинекологиялық және экстрагенитальды аурулар, гистологиялық қорытынды деректері зерттелді.

Топтарды қалыптастыру принциптері. Барлық пациенттер ДДҰ бойынша әйелдердің ұрпақты болу жасына сәйкес (15-49 жас) төрт жас тобына бөлінді және ана мен бала денсаулығына әсер ететін ықтимал факторлардың әсерін ескере отырып, жас топтары мынадай түрде құрылды: I-топ – 18-40 жас (n=62); II-топ – 41 - 44 (n=17); III-топ – 45-49 (n=11); IV-топ – ≥ 50 жас (n=21).

Ретроспективті де, проспективті де зерттелетін пациенттерді іріктеу келесі қосу және алып тастау критерийлері бойынша жүргізілді. Енгізу критерийі: жасы ≥ 18 жас; анамнезінде қатерлі аурулардың және басқа органдар мен жүйелердің ауыр соматикалық патологиясының болмауы; Неоплазияның болуымен расталған ультрадыбыстық нәтижелер; хирургиялық емдеуге жататын және одан әрі операциядан кейінгі гистологиялық қорытындысы бар пациенттер; қан сарысуында Са 125 нәтижесінің болуы. Алыптастау критерийлері: жыныстық өмір сүрмейтін әйелдер (ТВ УДЗ жүргізу мүмкін болмаған жағдайда); жүктілік кезіндегі қосалқы түзілімдер; Эндометриозға, аденомиозға күдік; күдікті ВЗОМТ; аналық бездердің қатерлі ісіктерін емдеудің

расталған жағдайлары; зәр шығару жолдарынан және/немесе асқазан-ішек жолдарынан пайда болатын жамбас түзілімдері.

II кезең - аналық бездің қатерсіз ісіктері бар пациенттерге N=264 проспективті зерттеу жүргізілді. Ақтөбе облысының гинекология бөлімшелерінде 2019-2020 жылдар аралығында жұмыс жүргізілді. Зерттелетін әйелдер жасына қарай топтарға бөлінді: I - топ-репродуктивті жас ($\geq 18-40$ жас), II-топ-менопауза ($>40-50$ жас) және III-топ постменопауза (>50 жас) зерттелетін үш топтағы аналық бездердің ісіктерінің морфологиялық параметрлерін анықтау (әсіресе репродуктивті жастағы әйелдер) және аналық бездердің қатерсіз және қатерлі ісіктерін ажыратудағы гистологиялық нәтижелермен салыстырғанда RMI дәлдігін анықтау. Медициналық құжаттамадан анамнез мәліметтерін жинауды проспективтік зерттеуде (амбулаториялық карталардан үзінділер, ауру тарихы, эпикриздер), сондай-ақ қосымша материал пациенттен тікелей келесі деректер жиналды: жасы, менархе, етеккір функциясының сипаты, менопауза туралы деректер, жыныстық өмірдің басталуы, ауыстырылған гинекологиялық және экстрагениталдық аурулар, репродуктивтік функцияның ерекшеліктері, анамнездегі хирургиялық араласулардың саны мен көлемі. Кетле (BMI) дене салмағының индексін есептеу дене салмағының көрсеткішін килограммен метрмен көрсетілген және квадратқа ($\text{кг}/\text{м}^2$) салынған адамның бойы көрсеткішіне бөлу арқылы жүргізілді. Қалыпты мәндер үшін BMI мәндері 18,5-тен 24,9 $\text{кг}/\text{м}^2$ -ге дейін қабылданды. 18,5 $\text{кг}/\text{м}^2$ және одан аз BMI мәндерінде дене салмағының жетіспеушілігі диагнозы қойылған; 25,0-ден 29,9 $\text{кг} / \text{м}^2$ — ден артық салмақ [Stevens GA et al., 2012].

Зертханалық және аспаптық әдістер

Аналық бездің қатерлі ісіктерін ультрадыбыстық зерттеу. Бағалау кезінде келесі параметрлерге назар аударылды: аналық бездердің көлемі, кистаның пайда болу мөлшері, киста қабырғасының қалыңдығы мм, ішкі құрылымы, эхогенділігі. Малигнизация тәуекел индексінің формуласындағы U критерийін есептеу негізіне қатерлі ісіктің бес ультрадыбыстық белгілері алынды: 1) мультилокулярлық (бинокулярлық); 2) қатты аймақтардың болуы; 3) екі жақты; 4) асциттің болуы; 5) метастаздардың болуы және әр белгіге формуланы есептеу үшін балл берілді.

CA125 маркерін анықтау зертханада Сарысу мен плазмадағы CA 125 in vitro сандық диагностикалық өлшеу үшін иммуноферменттік талдау (CA125 ELISA) арқылы иммунологиялық талдау арқылы жүргізілді. Пациенттердің сарысуындағы CA125 концентрациясын анықтау кезінде өндірушінің барлық ұсыныстары сақталды. CA 125 зерттеу материалы веноздық қан болды.

Қатерлі ісік қаупінің индексін (RMI) есептеу УДЗ (U) нәтижелерін, менопауза жағдайын (M) және CA125 деңгейін қан сарысуын пайдалана отырып, операцияға дейінгі кезеңде есептелді: $RMI = U \times M \times CA-125$ [Jacobs I, 1990]. U рейтингі ультрадыбыстық параметрлер анықталмаса 0, Бір ультрадыбыстық параметр анықталса 1, ≥ 2 ультрадыбыстық параметрлер анықталса 3.

Морфологиялық қорытынды

Гистологиялық зерттеу әйнектерді гематоксиллин-эозинмен бояу және иммуногистохимиялық бояуларды жүргізу Марат Оспанов атындағы БҚМУ гистологиялық бөлімінде орындалды. Материалды кескеннен кейін бекіту жүргізілді, буферленген формальдегидтің 10% ерітіндісі сақтағыш ретінде қолданылды. Әрі қарай, парафинизациядан кейін парафин блоктарынан қалыңдығы 4-5 мкм кесінді жасалды. Морфологиялық көріністі бағалау үшін әр үлгіден гематоксиллин-эозиннің бір бөлімі жалпы қабылданған әдіс бойынша боялды. Иммуногистохимиялық әдістер: ki-67, P53 бояу үшін бөлімдер ксилол және алкоголь ерітінділерімен парафинсіздендіріліп, 96% этанолда гидратталған. Су моншасында $\text{PH} = 6,0$ бар цитратты буферлік ерітіндіде инкубациялау арқылы термиялық жолмен 3% H_2O_2 -де 5-10 минут инкубациялау арқылы бөлме температурасында оқшауланды. Материал бастапқы антиденелермен инкубацияланды: MAC047Hu22 ki-67 ақуызына моноклоналды антидене (Ki67P), 100 мкг; MAA928Hu22 p53 ақуызына моноклоналды антидене (P53), 100 мкл (Cloud-Clone Corp., Wuhan, Қытай). Әрі қарай, 30 минут ішінде стрептавидин - HRP 100 мкл (реагенттер жиынтығы - IS086-2) жұмыс ерітіндісімен инкубацияланды. Гистологиялық препараттарды Марат Оспанов атындағы БҚМУ морфологиялық зертханасында AXIO Lab A1, ҚР-МТ-7№009046 бейнемикроскопының көмегімен жүргізді. Сандық микроскопиялық талдау киста қабырғасының патологиялық өзгеруін анықтау үшін стереометриялық әдіспен бұрандалы окуляр-микромметр және объект-миромметр көмегімен $\times 10$, $\times 40$ жарық микроскопының ұлғайтқыштары әртүрлі деңгейлерінде жүргізілді (г.г. Автандилова, 1990).

Иммуногистохимиялық реакциялардың суреттерінің нәтижелерін талдау «GenASIs» компьютерлік бағдарламасының көмегімен жүзеге асырылды. Статистикалық талдау қолданбалы SPSS бағдарламасы, 20 нұсқасы (Chicago, IL, USA) арқылы жүргізілді. Біздің мәліметтеріміз бойынша негізінен номиналды өлшеу шкаласы қолданылады (тікелей өлшеуге болмайтын сапалы айнымалылар). Көрсеткіштер есептелді (%). Дисперсиялық талдау χ^2 - (Пирсанның Хи-квадраты, сапалық белгілер арасындағы айырмашылықтар χ^2 критерийімен бағаланды. п). Айырмашылықтар $p < 0,05$ кезінде статистикалық маңызды болып саналды. - Сандық көрсеткіштердің орташа арифметикалық мәндері есептелді, $M \pm SD$, мұндағы M -арифметикалық орта, SD - стандартты ауытқу. Болжамдық маркерлерді тексеру ROC-қисықтарды (Receiver Operator Characteristic) қолдана отырып, екілік классификатордың болжамдық модельдерін құру негізінде жүргізілді.

Зерттеудің негізгі нәтижелері

1-кезеңде қатерсіз ісіктерді ретроспективті зерттеу деректерін талдау бойынша 77,04% репродуктивті топта жиі кездеседі. Аналық без ісіктерінің халықаралық жіктемесі (2014) бойынша гистологиялық қорытындыны бағалау кезінде зерттелетін материалда аналық бездердің ісік тәрізді түзілімдері 36,2% және бақылауларда 18,55% аналық бездердің шынайы қатерсіз ісіктері басым болғаны анықталды. Гистологиялық зерттеу нәтижелері бойынша ең көп

таралған гистологиялық түрлер фолликулалық және серозды кисталар болды. Зерттелген әйелдерде хирургиялық араласудың негізгі себебі аналық без кистасының апоплексиясы болды - 27,1%, қосалқысы бұралуы-9,7%. Менструальдық функцияны талдау кезінде менархенің орташа жасы 13-14 жасқа 1-топтағы пациенттердің 70%-дан астамында және 2-ші және 3-ші топтардың 60% - дан астамында сәйкес келетіні анықталды. Зерттелетін топтар арасында менархенің басталу жасын салыстырмалы зерттеу кезінде айтарлықтай айырмашылықтар байқалмады ($p=0,54$). Зерттелетін топтардың овариалды-етеккір циклінің бұзылуы бірдей жиілікте болады ($p=0,20$). Зерттелген қатерлі ісіктері бар әйелдердің 44,34% - ында жүктілікке байланысты болды, бұл бақылаулардың 34,28% - ында қолайсыз аяқталды. Алайда, Паритет, етеккір функциясы бойынша да, анамнездің гинекологиялық патологиясы бойынша да аналық бездегі қатерлі ісік ауруының қауіпті факторларын анықтау мүмкін болмады.

2-кезеңде проспективті зерттеу нәтижесінде зерттелген үш топтың сипаттамасы әйелдердің көбінесе төменгі іште пайда болатын ауырсынулар тексерілуге әкелетінін көрсетті. Аналық бездің ісіктері мен ісік тәрізді түзілімдерін анықтау жағдайларын талдағанда, пациенттердің көпшілігінде аналық бездің ісіктері ең көп таралған шағым іштің төменгі бөлігіндегі ауырсыну болды, олар репродуктивті топтағы науқастардың жартысынан көбінде 71,5%, менопауза алдындағы және постменопаузадан кейінгі топтарда сәйкесінше 45,45% және 67,04% - дан 1,5 және 1,0 есе төмен ($P = 0,4$). Зерттелетін үш топтың жас ерекшелігі бойынша: тиісінше репродуктивті $30,04 \pm 5,7$ және менопаузаға дейінгі $45,3 \pm 2,6$ жаста, олардың арасында айтарлықтай айырмашылық болған жоқ ($P_1 = 0,0$). Репродуктивті топта әйелдерде постменопаузадан кейінгі топқа қарағанда едәуір жас болды (сәйкесінше $30,04 \pm 5,7$ және $57,6 \pm 4,3$ жас) ($P_2 = 0,004$). Қатерлі ісік тобындағы қатысушылардың жасы қатерсіз ісіктер топтарына қарағанда 1,26 есе үлкен және тиісінше $52,3 \pm 9,1$ және $41,5 \pm 11,7$ жасты құрады ($P = 0,9$). Корреляция коэффициентін талдау аналық бездердің қатерлі ісіктері тобындағы әйелдердің жасы мен RMI ($r = 0,38$, $P = 0,001$, 95% CI: 0164-0,568) арасындағы айтарлықтай оң корреляцияны көрсетті. Орташа алғанда, Паритет көрсеткіші зерттелетін үш топта: репродуктивті $3,05 \pm 1,02$, менопаузаға дейінгі $2,4 \pm 1,65$ және менопаузадан кейінгі $2,24 \pm 1,4$, (сәйкесінше $P_1 = 0,9$, $P_2 = 0,06$ және $P_3 = 0,9$). Менопауза алдындағы және постменопауза топтарында Паритет көрсеткіші сәйкесінше үш зерттелетін топта $0,78 \pm 0,8$ және $3,2 \pm 0,9$ ($P = 0,8$) құрайды. Репродуктивті, менопаузаға дейінгі және менопаузадан кейінгі топтар ұқсас болды, BMI-ге қатысты айтарлықтай айырмашылықтар болмады (сәйкесінше $p_1 = 0,2$, $p_2 = 0,7$ және $p_3 = 0,9$). Постменопаузадан тобында қатерлі және қатерсіз ісіктер арасында BMI - ге қатысты айтарлықтай айырмашылық болған жоқ ($P = 0,03$).

УДЗ. Репродуктивті топта ультрадыбыстық бағалау көрсеткіштері менопауза алдындағы топпен ($P_1 = 0,01$) және постменопаузамен ($P_2 = 0,0$) салыстырғанда 1,5 және 1,75 есе төмен болды. Менопауза алдындағы топтағы

УДЗ көрсеткіші репродуктивті топпен салыстырғанда 1,5 есе жоғары ($P_1 = 0,01$) және постменопаузадан тобымен салыстырғанда 1,1 есе төмен ($P_3 = 1,0$). Аналық бездің қатерлі ісіктері кезіндегі УДЗ көрсеткіштері аналық бездің қатерсіз ісіктеріне қарағанда 1,4 есе жоғары ($P = 1,0$). Постменопауза тобындағы УДЗ бағалау көрсеткіштері репродуктивті топпен салыстырғанда 1,75 есе жоғары ($P_2 = 0,0$) және менопауза алдындағы топпен салыстырғанда 1,1 есе жоғары ($P_3 = 1,0$). Аналық бездің қатерлі ісіктері кезінде УДЗ бағалауға қатысты тексерілгендерде аналық бездің қатерсіз ісіктерімен салыстырғанда 1,5 есе жоғары ($P = 1,0$). Бұл зерттеудегі ультрадыбысты бағалау репродуктивті топпен ($P = 0,01$) салыстырғанда едәуір жоғары болғанымен, талдау аналық бездің қатерлі ісік тобындағы ультрадыбыстық және RMI бағалауы арасында айтарлықтай корреляцияны көрсетпеді ($r = 0,16$, $P = 0,1$, 95% ДИ: $-0,075-0,383$). Ультрадыбыстық параметрлерді бағалаудың маңызды айырмашылықтары қатерлі топтар (1,5 есе жоғары, $P = 1,0$) мен аналық бездердің қатерлі ісіктері арасында анықталды.

СА 125. Зерттеу нәтижесінде СА125 концентрациясының деңгейі орташа мәні 25.5 ± 27.9 ХБ/мл ($P_1=1.0$) болды. Ал менопауза және постменопауза топтарында репродуктивті топқа қарағанда сәйкесінше 2,1 және 1,5 есе жоғарылайды ($P=1.0$). Қатерлі ісік жағдайында репродуктивті топтың СА125 деңгейі қатерсіз ісіктерге қарағанда 4,9 есе жоғары және құрады ($P = 0,0$). Менопаузаға дейінгі топта СА125 деңгейі орташа 54.1 ± 60.7 ХБ/мл, $P_2=1.0$ болды, кейбір жағдайларды қоспағанда. Қатерлі ісік тобындағы менопаузаға дейінгі науқастар арасында СА125 деңгейі қатерлі ісіктерге қарағанда 4,6 есе жоғары болды ($P = 0,0$). Постменопауза тобында орташа мәні 40.1 ± 106.3 бірлік/мл ($P_3=1.0$). СА125 деңгейі қатерлі ісік тобында қатерсіз ісік тобына қарағанда 6 есе жоғары болды ($P = 0,0$). Аналық бездердің қатерлі ісіктері тобындағы СА-125 және RMI ($r = 0,55$, $P < 0,0001$) арасындағы оң корреляциялық байланысты атап өткен жөн.

Осылайша, репродуктивті, менопауза алдындағы және постменопаузальдық топтардағы аналық бездің гистологиялық расталған қатерлі ісіктерінің арасында СА125 жоғарылауға бейім болды, бірақ қатерсіз түзілімдерде қалыпты мәнді шектерде қалды. Процестің қатерлі ісігін гистологиялық растау жағдайында біз әйелдің жасына қарамастан СА125 деңгейінің біркелкі өсу тенденциясы бар екенін анықтадық.

RMI (Малигнизация қауіп индексі). Репродуктивті топтағы RMI мәні қалыпты шектерде (56.2 ± 89.6), ал менопауза алдындағы және постменопаузада сәйкесінше 2,7 және 4,2 есе жоғары ($P_1=1.0$ және $P_2=1.0$). Қатерлі жағдайлар тобында RMI көрсеткіштері қатерсіз жағдайларға қарағанда 8,2 есе жоғары болды. Менопаузаға дейінгі топта RMI репродуктивті топқа қарағанда 2,7 есе жоғары болды ($P_1=1.0$), бірақ <200 -ден асып кетпеді, ал постменопаузадан кейінгі топпен салыстырғанда 1,5 есе төмен ($P_2=0.9$). Менопауза тобындағы қатерлі процестерде RMI мәні қатерсіз процестер мен постменопаузадан ($P = 0,0$) 6,7 есе жоғары. Постменопауза тобында RMI мәні >200 -ден жоғары және репродуктивті топтан 4,2 есе ($P_2=1.0$), менопаузаға

дейінгі топтан 1,5 есе ($P_3=0.9$) едәуір артады. Аналық бездің қатерсіз және қатерлі ісіктері арасындағы постменопауза тобында RMI мәні орта есеппен сәйкесінше $94,7 \pm 58,5$ және $497,1 \pm 240,7$ құрады ($P = 0,0$).

Гистологиялық қорытынды бойынша RMI <200 кезінде 81 жағдайда теріс болды; 2 жалған теріс ((FN) = 2) ретінде расталды және 79 шын теріс ((TN) = 79) ретінде расталды. >200 6 шекті мәні бар RMI шынайы оң нәтиже ретінде расталды ((TP) = 6), ал 1 жалған оң нәтиже ретінде расталды ((FP) = 1). >200 шекті мәніндегі RMI 75% сезімталдыққа ие болды, ерекшелігі 98,75%, PPV 85,7% және NPV 97,5% қатерсіз және қатерлі ісіктерді ажыратуда репродуктивті топтағы аналық бездер. ROC көрсеткендей, репродуктивті жастағы > 231,6 шекті мәні бар RMI 75% сезімталдығы, ерекшелігі 100%, PPV 100% және NPV 97,3% (ROC (AUC) қисығының астындағы аудан 0,950, 95% CI: 0,88 - 0,98, $P = <0,001$).

Пременопаузаға тобында гистологиялық қорытынды бойынша > 200 RMI шекті мәні 25 шынайы оң нәтиже ((TP) = 25) ретінде расталды, ал 5-і жалған оң ((FP) = 5) ретінде расталды. Сонымен қатар, 6 жағдайда <200 кесу кезінде RMI жалған теріс ((FN) = 6) ретінде расталды, ал 52-сі шынайы теріс ((TN) = 52) нәтиже ретінде расталды. > 200 шекті мәні бар RMI 80,6% сезімталдыққа, 91,2% ерекшелікке, 83% PPV және 89,7% NPV менопаузаға дейінгі топтағы аналық бездің қатерлі және қатерсіз ісіктерін саралау кезінде болды. ROC предменопаузальдық топтағы > 247,5 шекті мәні бар RMI 80,65%, ерекшелігі 100%, 100% PPV және 97,9% NPV (AUC 0,96, 95% CI: 0,89-0,99, $P = <0,001$) екенін көрсетті.

RMI >200 шекті мәні бар постменопауза тобында 27 жағдай шынайы оң ((TP) = 27) ретінде расталды, 6 байқауда гистологиялық зерттеу негізінде жалған оң ((FP) = 6) ретінде расталды. Бұл ретте <200 4 байқауда жалған теріс ((FN) = 4), 51 шынайы теріс ((TN) = 51) расталды. Постменопауза тобындағы аналық бездердің қатерсіз және қатерлі ісіктерін ажырату кезінде RMI > 200 шекті мәнінде 87,1% сезімталдығы, ерекшелігі 89,5%, PPV 81,8% және NPV 92,7% анықталды. ROC көрсеткендей, постменопаузальдық топтағы > 245,7 шекті мәні бар RMI 87,1% сезімталдық, 100% ерекшелік, 100% PPV және 98,6% NPV (AUC 0,960, 95% CI: 0,89-0,99, $P = <0,001$). Зерттелген үш топта >200 шекті мәніндегі RMI дәлдігі 12 жағдайда жалған оң болды, 182 шынайы оң деп расталды. RMI < 200 кезінде жалған теріс 12 байқауда болды, 58-де гистологиялық зерттеу негізінде шынайы теріс ретінде расталды. Зерттелетін үш топтағы > 200 шекті мәніндегі RMI дәлдігі 82,9% сезімталдығы, 93,8% ерекшелігі, PPV 82,9% және NPV 93,8% аналық бездердің қатерсіз және қатерлі түзілімдерін ажырату кезінде болды. ROC көрсеткендей, RMI шекті мәнмен > 247,5 үш зерттеу тобында сезімталдық 82,9%, ерекшелігі 100%, PPV 100% және NPV 98,1%.

Сонымен, қатерлі ісіктері бар әйелдерде, оның ішінде эпителий ісігіне морфологиялық сәйкес келетін аналық бездің қатерлі ісіктері бар әйелдерде RMI 200-ден асты. Репродуктивті топпен салыстырғанда қатерлі ісіктердің жиілігі пременопауза және постменопаузальдық топтарда едәуір жоғары болды (P

= 0,0008 және 0,0008 сәйкесінше). RMI >200 шекті мәнімен үш зерттелетін топта ROC сезімталдығы 82,9%, ерекшелігі 93,8%, PPV 82,9% және NPV 93,8% тең болды.

Жас топтарына сәйкес аналық бездердің қатерлісіз ісіктерінің морфологиялық ерекшеліктері.

Репродуктивті топта аналық бездің қатерсіз ісіктерінің жиілігі - 90,9% құрады. Қатерсіз ісіктер ішінде аналық бездің серозды (қарапайым) кистасы 38,75% - да жоғары болды. Одан кейін фолликулярлық киста 23,75%, дермоидты киста 16,25%, цистаденома 13,75% және лютеальды киста 7,5% байқалады. Репродуктивті жас тобында аналық бездің қатерлі ісіктерінің жиілігі 9,1% құрады. Аналық бездің ең көп таралған қатерсіз ісігі қарапайым серозды аналық без кистасы болды (38,75%) және репродуктивті топта пременопауза және постменопауза топтарымен салыстырғанда жиілігі едәуір жоғары болды ($P_2 = 0,001$). Сондай-ақ, сол топта фолликулярлық киста менопауза алдындағы және постменопаузадан кейінгі топтарға қарағанда жиі кездеседі (сәйкесінше $P_1=0,09$, $P_2=0,1$). Дермоидты кистаның жиілігі ($P_1=0,6$, $P_2=0,5$) сәйкесінше менопауза және постменопауза топтарына қарағанда аз.

Пременопауза тобында аналық бездің қатерсіз ісіктерінің жиілігі 64,8% құрайды. Аналық бездің қатерлі ісіктерінің жиілігі 35,2% (31/88) құрады. Аналық бездің қатерсіз ісіктері арасында цистаденома басым болды - 31,6%, одан кейін аналық бездің серозды кистасы - 24,6%, дермоидты киста - 19,3%, фолликулярлық киста - 10,5%, тека лютеинді киста - 7,0%, аналық без фибромасы - 5,3% және фибротеккома - 1,7%. Пременопауза тобында аналық без цистаденомасының жиілігі ұрпақты болу тобына қарағанда ($P_1 = 0,04$) және постменопауза тобына ($P_3=0,8$) қарағанда едәуір жоғары болды. Аналық бездің серозды кистасы ($P_1=0,2$) репродуктивті топқа қарағанда сирек кездеседі және ($P_3=0,2$) постменопаузадан кейінгі топқа қарағанда жиі кездеседі. Дермоидты киста ($P_1=0,6$) репродуктивті топқа қарағанда жиі кездеседі, постменопаузадан кейінгі топқа қарағанда аз ($P_3=0,8$). Фолликулярлық киста ($P_1=0,09$ және $P_3=0,8$ сәйкесінше) репродуктивті топқа және постменопаузадан кейінгі топқа қарағанда сирек кездеседі.

Постменопауза тобында аналық бездің қатерсіз ісіктерінің жиілігі - 64,8%-ды құрады. Қатерсіз ісіктер ішінде цистаденома басым - 29,8%, содан кейін дермоидты киста - 21,0%, аналық бездің қарапайым серозды кистасы - 14,0%, содан кейін фолликулярлық киста - 12,3%, фибротеккома-8,8%, тека лютеинді киста-5,3%, аналық без фибромасы-5,3% және теккома-3,5%. Аналық бездердің қатерлі ісіктерінің жиілігі 35,2% құрады. Цистаденома жиілігі репродуктивті топқа қарағанда постменопауза тобында ($P_2 = 0,06$) және ($P_3 = 0,8$) пременопауза тобына қарағанда едәуір жоғары. Дермоидты киста (сәйкесінше $P_2=0,5$ және $P_3=0,8$) репродуктивті топқа және пременопауза тобына қарағанда жиі кездеседі. Аналық бездің серозды кистасы (сәйкесінше $P_2=0,001$, $P_3=0,2$) репродуктивті топқа және пременопауза тобына қарағанда сирек кездеседі.

Нәтижелерді салыстырмалы талдау көрсеткендей, қатерлі ісіктердің таралу жиілігі репродуктивті топқа қарағанда, пременопауза және постменопауза топтарында жоғары (сәйкесінше $P_1=0,1$, $P_2=0,1$). ROC көрсеткендей, репродуктивті жастағы $> 231,6$ шекті мәні бар RMI 75% сезімталдығы, ерекшелігі 100%, PPV 100% және NPV 97,3% (ROC (AUC) қисығының астындағы аудан 0,950, 95% CI: 0,88 - 0,98, $P = <0,001$).

Морфологиялық тұрғыдан серозды кистаның эпителийі қалыңдығы $18,3 \pm 0,12$ мкм ($P=0,01$) бір қабатты тегістелген эпителийден тұрады. Кей жерлерде эпителиоциттердің дистрофиялық өзгерістері және некрозы (немесе қабыршақтануы) байқалады. Тегістелген эпителиоциттердің диаметрі орта есеппен $16,5 \pm 0,73$ мкм ($P=0,01$). Ядролық цитоплазмалық қатынас $0,46 \pm 0,14$ құрайды. Фолликулалық кистаның ішкі қабырғасы түйіршікті жасушалардан тұратын көп қабатты фолликулалық эпителиймен қапталған. Эпителийдің негізі-болбыр дәнекер тін, оның шекарасында микроциркулятор каналының тамырларының толық қаны көрінеді. Аналық бездің қатерсіз ($P_3=1.0$) және қатерлі ($P_3=0.8$) ісіктерінің пайда болу жиілігі пременопауза және постменопауза тобындағы пациенттерде айтарлықтай ерекшеленбеді. Арасында қатерсіз ісіктерінің репродуктивті тобында бірінші орында серозная және фолликулярлы киста жоғары жиілігі кездесу, олардың дермоидная ісік және цистаденомы, олар сирек кездескен. Пременопауза және постменопауза топтарында цистаденомалар жетекші болған кезде, олардың кейінгі орында серозды кисталар болды. Дермоидты кисталардың өсу жиілігінің жаспен тығыз байланысы байқалады (19,3% және 21,0%), бірақ фолликулярлық тип жас болып көрінеді – репродуктивті топқа қарағанда 2,2 және 1,9 есе сирек кездеседі. Морфологиялық тұрғыдан, пременопауза тобында аналық бездердің қатерлі ісіктері арасында цистаденома басым болады. Серозды цистаденоманың ішкі қабырғасы призмалық эпителиймен қапталған, қалыңдығы $22,5 \pm 0,37$ мкм ($P=0,001$). Эпителий жасушаларының диаметрі $18,1 \pm 0,29$ мкм, ($P=0,002$). Ядролық цитоплазмалық қатынас $0,62 \pm 0,25$ -ке ($P=0,002$) тең. Аналық бездердің цистаденомалары келесі гистологиялық түрлерден тұрады: серозды папиллярлы және муцинозды түрлер. Ішкі бетіндегі аналық бездің папиллярлық цистаденомасында күрделі құрылымның бірнеше тармақталған жоғары папиллярлы өсінділері бар, олардың түзілуіне строма қатысады. Дисплазия белгілері бар, стратификацияланған эпителий. Стратификация орындарында диаметрі $25,4 \pm 0,13$ мкм-ден $29,3 \pm 0,11$ мкм ($P=0,02$) шегіндегі эпителийдің қалыңдығы. Муцинозды цистаденоманың ішкі қабырғасы қалыңдығы $23,7 \pm 0,38$ мкм ($P=0,01$) бір қатарлы жоғары цилиндрлік эпителиймен қапталған. Ядролардың базальды орналасуымен эозинофильді Цитоплазма. Жасуша диаметрі $22,9 \pm 0,16$ мкм. Ядролық цитоплазмалық қатынас $0,48 \pm 0,28$ құрады.

Постаменопауза тобында әйелдердің аналық бездерінің морфологиялық сипаттамасы, екінші топтағы сияқты, бірінші кезекте күннің цистаденомасының морфологиялық түрлері. Серозды цистаденома қалыңдығы $15,5 \pm 0,70$ мкм ($P=0,01$) бір қабатты тегістелген эпителиймен қапталған.

Эпителиоциттер диаметрі орта есеппен $14,8 \pm 0,27$ мкм ($P=0,002$). Ядролық цитоплазмалық қатынас $0,61 \pm 0,13$ құрады. Папиллярлы серозды цистаденомалар кубтық эпителиймен жабылған папиллярлы өсінділермен сипатталады. Көп камералы муцинозды цистаденома кезінде ішкі төсеніш биік цилиндр тәрізді болады, олар ядролардың базальды орналасуы бар бүйірлік жасушалардан тұрады. Жасушалардың диаметрі $18,0 \pm 0,49$ мкм, ($P=0,02$), ядролықцитоплазмалық қатынас $0,42 \pm 0,15$ -ке тең болды.

Иммуногистохимиялық нәтижелер.

В репродуктивті топтың нәтижелері бойынша иммунопозитивтік Ki-67 экспрессия деңгейі $51,4 \pm 2,29\%$ құрады. Осыған байланысты қарқынды экспрессияның тұрақтылығы $2,0 \pm 0,76\%$ - ға ($P < 0,001$) тең. P53 онкосупрессорының экспрессия деңгейі $19,2 \pm 0,33\%$ ($P < 0,001$) құрады, негізінен орташа немесе әлсіз. Серозды цистаденомасы бар пременопауза тобында Ki-67 экспрессия мәндері $2,11 \pm 0,59\%$ құрады. Репродуктивті жас тобымен салыстырғанда экспрессияның қарқындылығы $1,7 \pm 0,69$ ($P < 0,001$) төмендейді, бірақ постменопауза тобына қарағанда жоғары. Белок супрессоры p53 экспрессия деңгейі $2,14 \pm 0,12$ бояу қарқындылығымен $21,5\% \pm 3,19\%$ құрады, ($P < 0,001$) басқа топтарға қарағанда жоғары. Серозды цистаденомасы бар постменопаузальдық топта киста қабырғасында Ki 67 протеин экспрессиясы $1,3 \pm 0,09$ бояу қарқындылығымен орта есеппен $16,1 \pm 2,34\%$ құрады. Эпителий қабатындағы p53 протеинін ісікті тежейтін экспрессия деңгейі $43,2 \pm 3,15\%$ ($P < 0,001$). Көрініс қарқындылығы $1,8 \pm 0,09$ құрады.

Осылайша, 18 жастан 40 жасқа дейінгі фертильді жастағы әйелдерде киста эпителийінің белсенді пролиферация процесі 51% -ға дейін өсті және P53 ақуыз супрессоры генінің белсенділігінің айқын басылуын анықтады. Бұл факт өте алаңдатарлық және жасушалық дегенерацияның ерте болжаушыларына жатқызылуы мүмкін. Бұл жағдайда ақуыз жасушаның генотоксикалық стрессін мойындамайды және осылайша жас әйелдер тобындағы пролиферация үрдісіне жол беріп отыр. Қатерлі процестің қалыптасуының басталуы репродуктивті жаста және ең жас әйелдерде басталуы мүмкін, ал менопауза жасына жақындағанда ол өзінің шыңына жетеді. Алынған нәтижелерге сәйкес, 41 және одан жоғары жастағы әйелдер арасында екінші және үшінші топтағы пролиферативті белсенділіктің төмен деңгейіне қарамастан, апаптоздың сәйкесінше 21% және 43% -ға өсуі байқалады. Бірақ бұл жас тобындағы гендердің басылуы жас және қатар жүретін созылмалы аурулар сияқты көптеген факторларға байланысты. Сондықтан қатерлі ісіктің болжаушысы 41 жасқа дейінгі әйелдер арасында көрініс тапты.

Сонымен, ретроспективті зерттеу нәтижелері гинекологиялық аурулардың, анамнездің және тепе-теңдіктің әсерін зерттеуге негізделген, біз бұл параметрлер әртүрлі жас топтарындағы әйелдерде малигнизация қаупін тұтас көрсетпейді деген қорытындыға келдік. Сонымен қатар, жас пен неоплазманың морфологиялық кіші типі арасындағы тығыз корреляциялық байланыс анықталды. Кіші жамбас ағзаларының созылмалы қабыну аурулары бар әйелдердің ісіктердің пайда болуына бейімділігі, сондай-ақ әйелдерде бар

қатерсіз ісіктердің жүктілік сапасы мен оның нәтижелеріне жоғары әсері байқалды. Проспективтік зерттеу нәтижелері RMI-бұл әйел денесінің бастапқы күйіне, ісіктің морфологиялық түріне, оның мөлшері мен өсу қарқынына тікелей байланысты ісіктерді ерте диагностикалау әдісі екенін көрсетті. Малигнизация индексінің тәуекелін есептеуді құрайтын параметрлер морфологиялық зерттеумен расталған кезде ғана маңызды болады. Сондай-ақ, біз әйелдердің жасы мен RMI арасында, сондай-ақ аналық бездің қатерлі ісігі қаупі жоғары топтағы CA125 және RMI арасында айтарлықтай оң корреляциялық байланыс алдық, бұл ретте біздің нәтижелеріміз басқа зерттеушілердің деректерімен расталады. Қолданылған "алтын стандарт" - морфологиялық зерттеу салмақты қорытынды жасауға мүмкіндік берді. Аналық бездің қатерлі ісіктерінің әр түрлі түрлерін диагностикалау жиілігі әйелдің жасына және кейінгі кезеңде қатерлі ісікке бейім. Пре және постменопаузадан кейінгі әйелдерде цистоаденнің жоғары жиілігі үлкен сергектік тудырады, бұл бұл көптеген басқа зерттеушілердің еңбектерінде көрінетін алаңдатарлық көрсеткіш. Иммуногистохимиялық зерттеу репродуктивті жастағы әйелдер арасындағы малигнизацияның ерте болжаушылары санатына жатқызылған бірқатар қызықты фактілерді көрсетті.

Қорытынды

Алынған нәтижелер негізінде келесі тұжырымдар жасалды:

1. RMI ($RMI > 200$) есептеу әр түрлі жастағы әйелдердің аналық бездерінің ісік түрін болжаудың жоғары тиімділігін көрсетті. Түзілімдердің қатерлі түрі жоғары RMI-дың жоғары көрсеткішіне ие болды. Қисық ROC талдауы көрсеткендей, RMI кесу мәні $> 247,5$ кезінде 82,9% ең жақсы сезімталдыққа ие, ерекшелігі 100%. Жас пен RMI, сондай-ақ CA-125 және RMI арасында морфологиялық қорытындымен түпкілікті расталған маңызды оң байланыс табылды.

2. CA 125 онкомаркері қатерлі ісіктері бар барлық зерттелген топтарда RMI-мен оң корреляциялық байланысқа ие, бұл ретте қатерсіз жағдайларда қалыпты шекте қалады. CA125 RMI есептеуге қатыспай, малигнизацияның негізгі ерте скринингтік индикаторы ретінде қарастырыла алмайды. P53 ақуызы экспрессиясының төмен оң мәні бар неоплазмалардың жасушалық құрылымдары 40 жасқа дейінгі әйелдерде Ki-67 экспрессиясын көрсетті, бұл кезде p53 ақуыз супрессоры генінің активтенуі аясында жоғары топта төмен пролиферативті белсенділік пайда болды. Сондықтан аналық бездердің қатерлі ісіктерінің малигнизациясының жанама болжамдары жасушалық пролиферацияның жоғарылауы және апоптоз процестерінің белсенділігін тежелуі болуы мүмкін.

3. Аналық бездердің қатерсіз ісіктерінің малигнизациялану морфологиялық критерийі ісіктің серозды түрі, жамбас мүшелерінің созылмалы аурулары және әйелдің жасы, диагностикалық критерийі морфологиялық зерттеумен «алтын стандартпен» расталған қатерлі ісік қаупінің 200-ден жоғары индексі.