

На правах рукописи

САЛИХОВА ТАМАРА РУСЛАНОВНА

**ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ЭНДОМЕТРИАЛЬНЫХ
ПОЛИПОВ У ЖЕНЩИН В ПОСТМЕНОПАУЗЕ**

14.01.01 – Акушерство и гинекология

АВТОРЕФЕРАТ

**на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

Москва – 2020 год

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Дагестанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор Омаров Наби Султан-Мурадович.

Официальные оппоненты:

Хашукоева Асият Зулчифовна – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра акушерства и гинекологии лечебного факультета, профессор кафедры;

Козаченко Андрей Владимирович – доктор медицинских наук, профессор РАН, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, гинекологическое отделение отдела оперативной гинекологии и общей хирургии, ведущий научный сотрудник отделения.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится «___» _____ 2020 г. в _____ часов на заседании диссертационного совета Д 208.048.01 при Государственном бюджетном учреждении здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии» Министерства здравоохранения Московской области (101000, г. Москва, ул. Покровка, д. 22а).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте (<http://moniiag.ru>) Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии» Министерства здравоохранения Московской области.

Автореферат разослан «___» _____ 2020 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета

доктор медицинских наук, профессор

Зайдиева Янсият Зайдилаевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Проблема доброкачественной патологии эндометрия в постменопаузе активно обсуждается в медицинской литературе. Наиболее частые изменения в эндометрии постменопаузального периода представлены атрофией и эндометриальными полипами (ЭП) (Герилович Л.А., 2015). В период постменопаузы на долю ЭП приходится от 39.2 до 64.8% всех видов внутриматочной патологии (Аскольская С.И. и соавт., 2014; Барабадзе Б.З., 2012; Justin С.Т, 2016; Laban Е.М., 2016; Troncon J.К., 2016; Chami Ali Al, 2017). По данным Salim S. И соавт. (2011) частота встречаемости ЭП увеличивается с возрастанием длительности постменопаузального периода.

ЭП являются одной из наиболее частой причиной маточных кровотечений в постменопаузе; частота рецидивов в полипах эндометрия остается высокой, достигая 26%; малигнизация в ЭП происходит в 14–23% случаев, а в постменопаузе составляет не менее 10%. (Савельева Г.М., 2015; Зайдиева Я.З., 2015; Annan J.J., 2012; Smith P.P., 2014; Sullivan D., 2017).

Результаты многочисленных исследований рассматривают эту патологию как неоднородную в этиопатогенетическом и патоморфологическом отношении группу (Рымашевский А.Н., 2011; Савельева Г.М., 2015; Морозова Е.В., 2012; Татарчук Т.Ф., 2017; Carpas P., 2016; ShankarV., 2016).

В большинстве случаев ЭП в постменопаузе развиваются на фоне атрофии слизистой оболочки матки со значительным обеднением кровотока и сопровождаются гипоксией. В свою очередь, тканевая гипоксия изменяет функционально-метаболический статус эндометрия и, по мнению ряда авторов, является оптимальным условием для рецидивирования гиперпластических процессов и опухолевой трансформации эндометрия (Шешукова Н.А., 2012).

В последнее время большое внимание уделяется исследованиям, направленным на изучение гипоксии как фактора, являющегося триггером опухолевого роста, а также как одного из базовых механизмов канцерогенеза. Известно, что особенности развития, роста и метастазирования злокачественных

опухолей определяются ростовыми и транскрипционными факторами, среди которых одними из ключевых являются активируемый гипоксией транскрипционный фактор (HIF-1), HIF-индуцируемые инсулиноподобные факторы роста (IGF) и фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) (Бочкарева Н.В. и соавт., 2015; Саркисян О.Г., 2016; Veropotvelyan P.N., 2015; Ciavattini A., 2017). Гипоксия является главным фактором в индукции ангиогенеза. Адаптация к низкой концентрации кислорода в клетках и тканях приводит к транскрипционной индукции ряда генов, которые участвуют в ангиогенезе, метаболизме железа, глюкозы и вызывает пролиферацию/выживание клеток и всего организма (Gregg L.S., 2010). Цитокины, факторы роста, экологические стимулы и другие сигнальные молекулы участвуют в контроле HIF-1 при негипоксическом состоянии (Bos R., Van Diest P.J., De Jong J et al., 2105; Hildreth K.L., Kohrt W.M., Moreau K.L., 2014).

Степень разработанности темы исследования

В настоящее время существует множество теорий возникновения и патогенеза ЭП. Изучением роли ростовых и транскрипционных факторов, среди которых значимое место занимают активируемый гипоксией транскрипционный фактор (HIF-1), HIF-индуцируемый инсулиноподобный фактор роста (IGF) и фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) в процессах роста и метастазирования злокачественных опухолей занимались Саркисян О.Г. (2016), Eubank T.D., Roda J.M., Liu H., O'Neil T. et al. (2011), Plataniotis G., Castiglione M. (2010), Potente M., Gerhardt H., Carmeliet P. (2011). Поскольку HIF-1 и IGF-I являются значимыми факторами в патогенезе рака эндометрия, то изучение регуляции их экспрессии необходимо для четкого понимания механизмов развития заболевания и поиска не только эффективных средств для таргетной терапии, но и профилактических направлений. В мировой литературе отсутствует единое мнение о препаратах выбора и длительности консервативной терапии после хирургического лечения ЭП у пациенток в постменопаузе.

Недостаточное освещение данной проблемы, а также отсутствие конкретных алгоритмов лечения ЭП у пациенток в постменопаузе, позволяет считать настоящее исследование актуальным.

Цель исследования – оптимизация тактики ведения пациенток с ЭП в постменопаузе с учетом роли HIF-1 α и гипоксии эндометрия.

Задачи исследования:

1. Определить клинико-anamнестические особенности пациенток с ЭП в постменопаузе для разработки критериев формирования групп риска.

2. Провести бактериологическое и иммуногистохимическое исследование эндометрия для выявления наличия хронического эндометрита у женщин с ЭП в постменопаузе.

3. Изучить особенности локального иммунитета в эндометрии у пациенток с ЭП в постменопаузе.

4. Изучить роль специфического белка HIF-1 α в патогенезе развития ЭП в постменопаузе.

5. Оценить эффективность терапии антигестагенами, назначаемой с целью профилактики рецидивов ЭП.

6. Разработать оптимальную тактику ведения пациенток с ЭП в постменопаузе.

Научная новизна исследования

Проведенное комплексное бактериологическое, морфологическое, иммунологическое и гистохимическое исследование эндометрия подтвердило полиэтиологический механизм развития ЭП в постменопаузе.

Выявлено, что высокая частота инфицированности и нарушения локального иммунитета слизистой тела матки у пациенток с ЭП в постменопаузе играет важную роль в генезе ЭП.

Показано, что длительное воздействие патологического фактора (хронического воспаления) вызывает выраженный клеточный и клеточно-матриксный дисбаланс, приводящий к склерозированию и активации локальной (внутриматочной) тканевой гипоксии.

Продemonстрировано что поэтапная патогенетическая терапия снижает частоту рецидивов ЭП у женщин в постменопаузе.

Практическая и теоретическая значимость работы.

Полученные результаты позволили выявить новый аспект патогенеза ЭП у пациенток в постменопаузе – активацию локальной тканевой гипоксии, обусловленной хроническим воспалительным процессом в эндометрии.

Полученные данные позволили обосновать и рекомендовать включение в схему терапии ЭП (после их хирургического удаления и морфологической верификации) лекарственные средства таргетной терапии и антигипоксанты.

Согласно полученным в нашем исследовании данным, комплексная терапия поможет снизить частоту рецидивирования ЭП в постменопаузе и риск возникновения злокачественной трансформации.

Методология и методы исследования

В соответствии с поставленной целью и задачами был разработан план выполнения диссертационной работы: первый этап – поперечное исследование, изучение общеклинических методов исследования, лабораторные, инструментальные методы исследования; второй этап – проспективное исследование эффективности предложенного нами метода профилактики рецидивов эндометриальных полипов у пациенток в постменопаузальном возрасте, которые выразили согласие на проведение лечения.

Объектами исследования стали 120 пациенток в постменопаузе, из них 90 пациенток с эндометриальными, в том числе и рецидивными полипами без малигнизации составили I – основную группу, а 30 женщин без ЭП – II контрольную группу. В процессе работы использованы современные методы исследования: клинические (общий и гинекологический осмотр), лабораторные (биохимический анализ, цитологическое исследование, морфологическое, иммуногистохимическое исследования соскоба слизистой тела матки, бактериоскопическое исследование, ПЦР и микробиологическое исследование слизистых цервикального канала и полости матки, иммунологическое исследование в полости матки концентрации иммуноглобулинов классов M, A, G,

секреторного IgA (далее sIgA) и свободного секреторного компонента (sc), инструментальные (ультразвуковые, диагностическая гистероскопия рентгенологические, магнитно-резонансные).

Положения, выносимые на защиту

1. Комплексный анализ клинико-anamнестических данных выявил ряд особенностей, которые являются благоприятным фоном для развития ЭП в постменопаузе. У пациенток с ЭП, в сравнении с контрольной группой, чаще встречались соматические заболевания, воспалительные заболевания половых органов, нарушения репродуктивной системы, проводились внутриматочные манипуляции.

2. Нарушение микробиоценоза и локального иммунитета половых путей приводит к развитию хронического эндометрита, что при наличии неблагоприятных факторов на фоне атрофии эндометрия в постменопаузе служит причиной снижения кровотока с развитием гипоксии и формированием полипов эндометрия

3. Роль гипоксии в развитии ЭП подтверждена путем выявления экспрессии HIF-1 α в ткани ЭП. Иммуногистохимическое исследование показало наличие HIF1 α только в ЭП и отсутствие его в окружающей эндометрии

4. В результате комплексного исследования микробиоты половых путей, с учетом локального иммунитета и гипоксией индуцированного фактора HIF1 α , оптимизирована тактика ведения пациентов с ЭП в постменопаузе, представленная в алгоритме ведения.

Личный вклад автора в проведенное исследование

Личный вклад соискателя состоит в непосредственном участии на всех этапах диссертационного исследования. Автором, совместно с научным руководителем, определены цель, задачи, разработан дизайн научного исследования. Автором лично проведена систематизация литературных данных по теме диссертации, проведен отбор пациенток для включения в исследование, анкетирование пациенток, формирование клинических групп, разработка карт обследования и наблюдения пациенток, забор биологического материала для

исследований, проведены инструментальные исследования, анализ и научное обоснование полученных результатов, выполнена статистическая обработка полученных данных, а также написание диссертации. Научные статьи написаны автором единолично или в соавторстве.

Степень достоверности и апробация диссертации

Достоверность научных выводов и положений основана на достаточном по количеству клиническом материале и современных методах исследования. Статистический анализ полученных данных проводили с использованием программы «Statistica-7». Для непрерывных переменных представлена описательная статистика с расчетом средних значений и стандартной ошибки среднего. Для определения достоверности различий между показателями в изучаемых выборках использовали критерий χ^2 -Пирсона. Для выявления различий между групповыми показателями (M и SD) проводилось сравнение с помощью теста различий (difference test) на основе t-test. Расчеты относительного риска (RR), отношения шансов (OR), оценивали чувствительность (Se) и специфичность (Sp), при учете 95% ДИ.

Результаты работы были доложены в виде устного доклада 29.05.2018 г. на II Евразийском Саммите «Женское здоровье», г. Москва.

Апробация научной работы состоялась на совместном заседании кафедр акушерства и гинекологии лечебного факультета и ФПК и ППС ГБОУ ВО «ДГМУ» Минздрава России 25.01.2019 г.

Внедрение результатов исследования в практическое здравоохранение

Результаты исследования внедрены в практическую работу гинекологического отделения ГБУ РД «Городская клиническая больница № 1» г. Махачкалы.

Полученные данные используются при чтении лекций, проведении практических занятий и семинаров с клиническими ординаторами и слушателями циклов повышения квалификации кафедры акушерства и гинекологии с курсом репродуктивной эндоскопии ФПК и ППС ГБОУ ВО «ДГМУ» Минздрава России.

Публикации по теме диссертации

По теме диссертации опубликованы 3 научные работы, из них 3 статьи в журналах, рецензируемых ВАК РФ.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа изложена на 125 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, 4 глав: описания материалов и методов исследования, главы результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка использованной литературы, включающего 167 источников, из них 85 отечественных и 82 зарубежных автора. Работа иллюстрирована 22 таблицами и 18 рисунками.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

Настоящая работа, выполненная на клинической базе кафедры акушерства и гинекологии ФПК и ППС ДГМУ в отделении гинекологии ГБУ РД «Городская больница №1» г. Махачкалы в 2015–2019 гг., предусматривала оптимизацию тактики ведения пациенток с ЭП в постменопаузе. 120 обследованных женщин в постменопаузе были разделены на 2 группы: 90 пациенток с ЭП составили I – основную группу и 30 женщин с морфологически неизменным эндометрием в постменопаузе вошли во II – контрольную группу.

Критерием включения в исследование явилось выявление в постменопаузальном возрасте эндометриальных, в том числе и рецидивирующих полипов без малигнизации, а также другой патологии (серозометра, внутриматочные синехии на фоне возрастной атрофии), выявляемой при УЗИ и гистероскопии.

Критериями исключения пациенток из исследования явились наличие в анамнезе или в настоящее время онкологических и пограничных заболеваний любой органной принадлежности.

Все пациентки, включенные в исследование, давали согласие на участие, одобренное этическим комитетом ФГБОУ ВО ДГМУ Минздрава России.

Всем пациенткам были проведены клинические методы исследования: анализ жалоб пациенток, перенесенных и сопутствующих гинекологических и экстрагенитальных заболеваний, состояние менструальной, половой и репродуктивной функций, общий осмотр, гинекологический осмотр), клинко-лабораторное обследование (клинический анализ крови, общий анализ мочи, определение группы крови, резус-принадлежности, показатели гемостазиограммы, основные биохимические показатели крови), бактериоскопическое исследование вагинального микробиоценоза по Граму, цитологическое исследование мазков из цервикального канала, переходной зоны и эктоцервикса с окраской по Папаниколау. ДНК-диагностику проводили методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) наборами фирмы «Bio-Rad» (США) на наличие вируса простого герпеса I, II типа, цитомегаловируса, вируса папилломы человека с определением типа, хламидий, уреаплазм, гарднерелл, трихомонад и микоплазм с определением биоваров. Иммунологическое исследование включало определение в полости матки концентрации иммуноглобулинов классов M, A, G, секреторного IgA (далее sIgA) и свободного секреторного компонента (sc) модифицированным методом радиальной иммунодиффузии (РИД) по Манчини.

Инструментальные методы исследования включали в себя: ультразвуковое исследование органов малого таза аппаратом Aloka SSD-280 (Япония) с трансабдоминальным и трансвагинальным датчиками с частотой 3,5 и 5 МГц.

Диагностическую гистероскопию и гистерорезектоскопию с последующим гистологическим исследованием удаленных полипов эндометрия проводили с помощью эндоскопической аппаратуры фирмы «Karl Storz» (Германия) с использованием жесткого гистероскопа.

Для иммуногистохимического определения активности экспрессии белка HIF-1 α с определением первичных и вторичных антител применяли моноклональные антитела к HIF1 α (Abbotec, США). Исследование проведено в лаборатории патологоанатомического отделения Московской городской онкологической больницы № 62 – ГБУЗ «МГОб №62 ДЗМ» (главный врач: Каннер Д.Ю., зав. отделением Савелов Н.А.).

С целью профилактики рецидива эндометриального полипа после этапа хирургического лечения проводилась противовоспалительная антибиотиками широкого спектра действия терапия с учетом чувствительности полученной микрофлоры пациенток: полусинтетическим антибиотиком группы тетрациклинов (Юнидокс Солютаб® по 100 мг 2 раза 7–10 дней) или антибиотиком группы макролидов – азалидов (Азитрокс® по 1 г 3 раза с интервалом в 7 дней на 1–7–14-й день лечения, курсовая доза – 3 г). В сочетании с антибиотиком назначали производное 5-нитроимидазола (трихопол® по 500 мг (2 табл.) 2 раза/сут в течение 7 дней. Ректально 2 раза/сут в течение 10 дней назначали нестероидное противовоспалительное средство, производное индолуксусной кислоты индометацин 50 мг. По окончании антибактериальной терапии назначали антиоксидантное средство Мексидол® (Mexidol®) 2 курса терапии по 125 мг (1 табл.) 2 раза/сут длительностью 2 месяца с перерывом в 2 месяца.

Для уменьшения пролиферативных процессов в эндометрии назначали антигестагенный препарат «Мифепристон» в дозе 50 мг 1 раз/сут, длительность лечения – 6 месяцев.

Клиническая характеристика больных

Возраст женщин в обеих группах существенно не различался ($\chi^2 > 0,05$), наибольшая часть обследованных находилась в возрастном интервале от 59 до 63 лет. Возраст менархе в основной и контрольной группе составил $13,2 \pm 0,4$ лет и $14,4 \pm 0,7$ лет соответственно. Средняя продолжительность менструации составляла $6,0 \pm 1,8$ дней в обеих группах. В обеих группах в репродуктивном возрасте менструальная функция была не нарушена. В основной группе 33,3% женщин начали половую жизнь после 30 лет, и только 13,3% – в контрольной, ($p < 0,05$; $\chi^2 = 0,003$). У женщин, которые начали половую жизнь в период 18–30 лет, отмечен наименьший риск появления ЭП (RR=0,65; OR=0,3; 95% ДИ 0,49–0,87), при этом чувствительность составила 66%, а специфичность – 14%. С целью контрацепции 23,4% пациенток основной группы использовали ВМК, что в 2, 3 раза чаще по сравнению с контролем – 10,0% ($p < 0,05$). При этом у 8 из

них были отмечены экспульсия ВМК, наступление беременности на фоне ВМК, кровотечения, которые потребовали удаления ВМК и выскабливания слизистой полости матки, что могло быть причиной развития хронического эндометрита. В то же время женщины контрольной группы с целью контрацепции достоверно чаще ($p < 0,05$) использовали барьерный метод (40,0%), что может являться средством профилактики заболеваний, передающихся половым путем и снижения частоты воспалительных заболеваний, оценка относительного риска и отношения шансов ($RR=0,44$; $OR=0,32$; 95% ДИ 0,24–0,83), чувствительность – 57%, а специфичность – 20%.

В группе женщин с ЭП количество беременностей и родов было меньше, но процент аборт, как искусственных, так и самопроизвольных – выше, чем в группе контроля. У пациенток основной группы родами закончились только 85 (38,1%) беременностей, а абортами – 95 (42,6%) беременностей, тогда как в контрольной группе количество родов было больше, а аборт меньше и эти показатели составили 86 (75,4%) и 15 (13,2%), соответственно. У 18 (20,0%) женщин с ЭП в анамнезе были самопроизвольные выкидыши и у 15 (16,7%) – неразвивающиеся беременности. В 10 (11,1%) наблюдений регистрировали внематочные беременности, в то время как в группе сравнения данные показатели были ниже и составляли 4 (13,3%), 2 (6,7%) и 1 (3,3%) соответственно.

Каждая из обследованных женщин имела одно или несколько хронических экстрагенитальных заболеваний. Пациентки I группы чаще, по сравнению с группой контроля, имели заболевания сердечно-сосудистой системы (ИБС: стенокардия напряжения) 17 (18,9%) и 1 (3,3%), нарушение жирового обмена 26 (28,9%) и 3 (10,0%) соответственно, что могло явиться благоприятным фоном для развития состояния гипоксии организма в целом и, как следствие, патологии эндометрия. Риск появления ЭП у женщин с сопутствующими эндокринными заболеваниями достоверно выше ($RR=2,78$; $OR=5$; 95% ДИ 1,33–5,82), чувствительность 89%, а специфичность – 38%. Также отмечена высокая частота ($p < 0,05$) острых респираторно-вирусных заболеваний (в 40,0% в основной и в 20,0% – в контрольной группе).

Таблица 1 – Сравнительные данные экстрагенитальной патологии в группах

Нозологии	I основная группа (n=90)		II контрольная группа (n=30)		χ^2	p
	абс	%	абс	%		
Заболевания сердечно-сосудистой системы:						
Артериальная гипертензия	64	71,1	16	56,7	3,2	>0,05
ИБС	9	10,0	7	23,3	3,46	>0,05
Атеросклеротический кардиосклероз	18	20,0	3	10,0	1,56	>0,05
Нарушение ритма и проводимости	9	10,0	3	10,0	0	>0,05
Варикозная болезнь нижних конечностей	15	16,7	4	13,3	0,19	>0,05
Пороки сердца	4	4,4	1	3,3	0,07	>0,05
Стенокардия напряжения	17	18,9	1	3,3	4,27*	<0,05
Заболевания желудочно-кишечного тракта:						
Заболевания желчевыводящих путей	6	6,7	2	6,7	0	>0,05
Хронический гастрит	23	25,6	3	10,0	3,2	>0,05
Язвенная болезнь желудка	3	3,5	2	6,7	0,63	>0,05
Заболевания печени	6	6,7	2	6,7	0	>0,05
Хронический панкреатит	6	6,7	1	3,3	0,46	>0,05
Заболевания эндокринной системы, нарушение жирового обмена	50	55,6	6	20,0	11,43*	<0,01
Заболевания щитовидной железы:	9	10,0	0	0,0	3,24	>0,05
Сахарный диабет	9	10,0	3	10,0	0	>0,05
Ожирение	26	28,9	3	10,0	4,38*	<0,05

Примечание: * – достоверность различий показателей ($p < 0,05$) изучена с помощью χ^2 -Пирсона.

У пациенток основной группы выявлена достоверно более высокая частота воспалительных заболеваний, оперативных вмешательств, особенно внутриматочных манипуляций по сравнению с группой контроля. Воспалительные заболевания половых органов (вульвит, сальпингоофорит, эндометрит) в два раза чаще наблюдались в группе с ЭП (60,0% и 26,7%) ($p < 0,01$), соответственно (рис.1). Риск появления ЭП у женщин с ВЗПО достоверно выше

(RR=2,25; OR=4,13; 95% ДИ 1,21–4,17), чувствительность 87%, а специфичность – 38%. У пациенток с ЭП чаще, чем у здоровых женщин была проведена гистероскопия и раздельное диагностическое выскабливание матки (RR=4.25; OR=8,5; 95% ДИ 1,68–10,78), при этом чувствительность составила 93%, а специфичность – 40%. У каждой четвертой пациентки основной группы в анамнезе отмечались полипы цервикального канала и /или эндометрия 18 (2,0%) и в 14 (15,5%) случаев – гиперплазия эндометрия, которые не встречались в контрольной группе. Сальпингэктомия была произведена 16 (17,8%) и 2 (6,7%) пациенткам, раздельное диагностическое выскабливание слизистой матки – 51 (56,7%) и 4 (13,3%) ($p<0,01$).



Рисунок 1 – Сравнительный анализ гинекологической патологии в группах.

Риск появления ЭП у женщин с возрастом наступления менопаузы в 51–53 года достоверно ниже (RR=0,63; OR=0,37; 95% ДИ 0,45–0,89), чувствительность 66%, а специфичность – 16%. В основной группе наступление менопаузы в возрасте до 45 лет наблюдалась в 2 раза чаще и почти в 3 раза чаще в возрасте от 45 до 50 лет, чем в контроле. У 37 пациенток (41,2%) основной и 10 (33,3%) контрольной группы длительность постменопаузы составила от 6 до 10 лет; у 28 (31,1%) и 6 (20,0%) – более 10 лет. Климактерический синдром различной степени тяжести выявлен у 40% женщин с ЭП, имел длительное течение и почти у

50% обследованных продолжался после наступления менопаузы. В контрольной группе эти показатели были в два раза реже, чем в основной группе.

Диагноз ЭП был поставлен на амбулаторном этапе во время проведения трансвагинального УЗИ органов малого таза. Всем пациенткам основной, и части контрольной группы была проведена гистероскопия. Полипы эндометрия были визуализированы как единичные округлые или овальные образования, основная часть полипов (92,8%) имела размеры от 0.4 до 2 см, и у 6 пациенток (6,6%) полипы были на широком основании и занимали всю полость матки. В основном полипы были одиночные и в 2-х случаях множественными. Эндометрий у большинства пациенток описывали как атрофичный, тонкий, гладкий, с участками серовато-белесоватого налета. У 13 (14,4%) были определены внутриматочные рыхлые синехии, которые разрушались кюреткой. Кроме того, в ряде случаев наблюдались подслизистые кровоизлияния за счет хрупкости сосудов атрофичного эндометрия, фиброз стенок, «просовидные включения и гиперемия» базального слоя при наличии хронического воспалительного процесса в полости матки. Признаки хронического эндометрита были отмечены у 54 (60,0%) больных. Удаление полипов эндометрия проводили с помощью гистерорезектоскопа или была выполнена оперативная гистероскопия. Гистологическое исследование соскобов эндометрия у 30 (33,3%) пациенток подтвердило наличие хронического эндометрита (наличие воспалительных инфильтратов преимущественно из лимфоидных элементов, очагового фиброза стромы и склеротических измененных стенок спиральных артерий эндометрия).

Морфологическое исследование удаленных эндометриальных полипов показало, все полипы (90) в исследуемой группе имели характер фиброзно-железистых, причем 70% из них имели ретрогрессивный вариант, 10% полипов – индифферентный, 10% – смешанный (ретрогрессивный и индифферентный) и 10% – базальный (гиперпластический вариант).

Бактериоскопия микрофлоры влагалища показала, что у 10% обследованных женщин обеих групп в постменопаузе имел место бактериальный вагиноз, у 30% пациенток с ЭП также имел место выраженный воспалительный процесс

влагалища. Исследование отделяемого цервикального канала и полости матки методом ПЦР выявило у больных с ЭП и значительно более широкий спектр патогенных агентов, по сравнению с контрольной группой, наблюдалось формирование ассоциаций 2–3-х возбудителей, причем частота выявленных возбудителей УГИ в цервикальном канале и полости матки различались незначительно. Наиболее часто ($p < 0,05$) встречались гарднереллы, *U. parvum* и *U. urealyticum* (22–38%), микоплазмы – 5–10%, ВПЧ 16, 33, 35 и 45 типов, цитомегаловирус и грибы рода *Candida* выявлялись у 2–4% обследованных.

Таблица 2 – Встречаемость урогенитальных инфекций в полости матки у пациенток в основной группе (ЭП) и группе контроля

Инфекции	Основная группа n=90		Контрольная группа n= 30		χ^2	P
	абс	%	Абс	%		
HPV 35 type	2	2.2	0	0	0.67	>0.05
<i>Mycoplasma hominis</i>	5	5.6	0	0	1.74	>0.05
<i>Ureaplasma parvum</i> *	13	14.4	1	3.3	2.7	>0.05
<i>Ureaplasma urealyticum</i> *	21	23.3	0	0	8.5*	<0.01
<i>Gardnerella vaginalis</i> *	30	33.3	0	0	13.3*	<0.01
<i>Ureaplasma species</i>	8	8.9	1	3.3	1.01	>0.05
HPV 16 type	2	2.2	0	0	0.67	>0.05
Cytomegalovirus	3	3.3	0	0	1.03	>0.05
HPV 45 type	2	2.2	0	0	0.67	>0.05
<i>Candida</i>	2	2.2	1	3.3	0.11	>0.05
HPV 33 type	3	3.3	1	3.3	0.11	>0.05

Примечание: * достоверность различий показателей ($p < 0,05$) изучена с помощью χ^2 -Пирсона

У пациенток с ЭП условно-патогенная микрофлора выявлялась значительно чаще, чем в контрольной группе. Интенсивность колонизации грамположительными кокками полости матки и цервикального канала пациенток I и II групп находилась в пределах 4–6 log КОЕ/г. Ведущими патогенными агентами у пациенток с ЭП явились уреаплазмы, грамположительные кокки, энтеробактерии и гарднереллы. Учитывая идентичность показателей микробиоценоза цервикального канала и полости матки, на наш взгляд, в

практической деятельности врача достаточно исследования микрофлоры только цервикального канала.

В аспиратах из полости матки наиболее выраженное нарастание титров основных классов иммуноглобулинов выявлено у пациенток с ЭП: IgA 0,15 мг/мл, sIgA 0,09 мг/мл, IgG 0,41 мг/мл, IgM 0,07 мг/мл, sc 0,25 мг/мл (против IgA 0,05 мг/мл, sIgA 0,06 мг/мл, IgG 0,12 мг/мл, IgM 0,03 мг/мл, sc 0,04 мг/мл в контроле).

Средние концентрации иммуноглобулинов в аспирате из полости матки больных с ЭП были в 2–6 раз выше (при p от 0,02 до <0.001) концентраций иммуноглобулинов у женщин контрольной группы. Это, вероятно, связано с более высокой инфекционной нагрузкой, выявленной у пациенток с ЭП.

Активность экспрессии белка HIF-1 α иммуногистохимическим методом оценивали по наличию и интенсивности темно-коричневого окрашивания различных элементов эндометрия и полипов. У пациенток II группы ни в одном наблюдении не наблюдалось характерного темно-коричневого окрашивания маркера (рис. 2а, 2б).

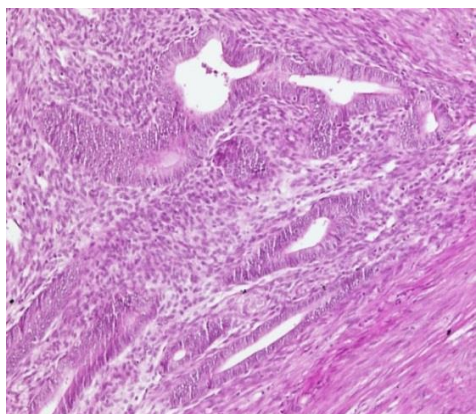


Рисунок 2а – Окрашивание гематоксилин-эозином х200 атрофического эндометрия.

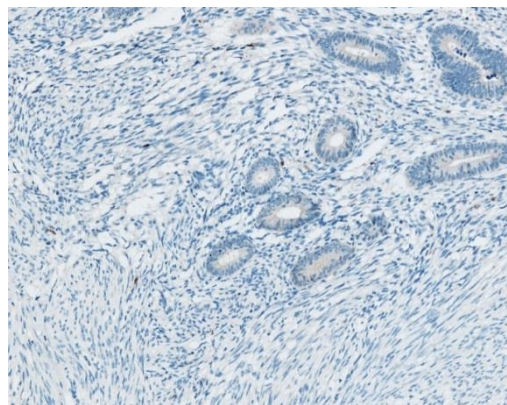


Рисунок 2б – Иммунное окрашивание. Атрофичный эндометрий.

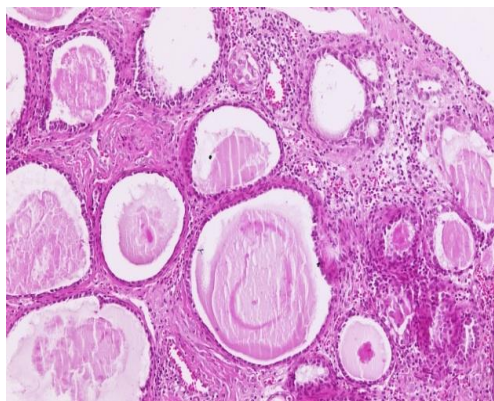


Рисунок 3а –
Полип эндометрия. Окрашивание
гематоксилин-эозином х 200

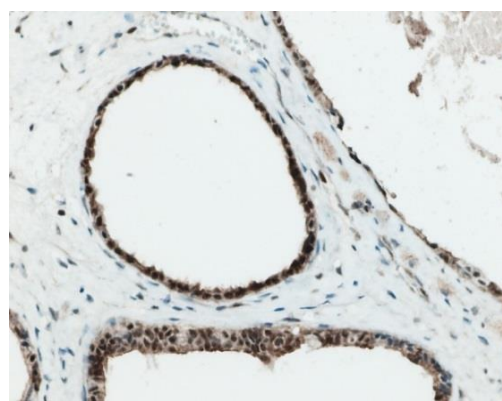


Рисунок 3б Иммуное окрашивание
фрагмента фиброзно-железистого
полипа эндометрия (HIF1α)

В основной группе (рис. 3а, 3б) полипами отмечено окрашивание эпителия и гистиоцитов антителом HIF-1α. В 10 (58,8%) случаях гистохимически воспалительный был выявлен инфильтрат в полипе, который интенсивно окрашивался антителом.

Анализ полученных результатов свидетельствует о состоянии выраженной локальной тканевой гипоксии эндометрия как результат длительного воздействия комплекса неблагоприятных воспалительных, обменно-эндокринных, сердечно-сосудистых факторов и являющимся одним из звеньев патогенеза ЭП в постменопаузе. Данный факт свидетельствует о необходимости проведения после удаления и морфологической верификации полипа таргетной фармакологической профилактики рецидива ЭП в постменопаузе.

Эффективность предложенного метода оценивали в течение 12 месяцев. Через 3, 6, 9 и 12 месяцев проводили трансвагинальное ультразвуковое сканирование, через 12 месяцев в случае рецидива ЭП производили гистероскопию с РДВ. Через 3 мес от начала терапии у более чем 2/3 пациенток основной группы (68,9%) не было выявлено патологической УЗ-картины, соответственно не было показаний для проведения ГС и РДВ (табл. 3). М-Эхо было щелевидное, менее 2–3 мм, с эхо-позитивными включениями (фиброз). Через 6 месяцев это число возросло еще на 14,5% (84,4%). В то же время в 2 раза

уменьшилось число пациенток с М-Эхо более 5 мм – с 31,1% (28) до 15,6% (14).

Таблица 3 – Данные трансвагинального ультразвукового исследования через 3 месяца лечения (n=90)

Толщина эндометрия (мм)	Через 3 мес		Через 6 мес	
	N	%	N	%
М-Эхо меньше 5	62	68,9	76	84,4
М-Эхо больше 5	28	31,1	14	15,6

Примечание: выявлены статистически значимые различия ($p < 0,05$).

С целью оценки длительности антипролиферативного действия на эндометрий предложенной схемы лечения ультразвуковое исследование проводилось через 3 и 6 мес после прекращения лечения. Только у 3 (3,3%) пациенток основной группы через 3 месяца после прекращения терапии наблюдалось М-Эхо было более 5 мм. У 81,15% (73) пациенток основной группы по УЗИ выявлена атрофия эндометрия. Через 6 месяцев после прекращения терапии у 19 (11,1%) пациенток выявлено М- Эхо более 5 мм, т.е. увеличилось на 5,6% или в 1,4 раза.. У 78,9% (71) пациенток основной группы по УЗИ выявлена атрофия эндометрия.

Следовательно, рецидивы внутриматочной патологии по данным УЗИ учащались через 3 месяца после прекращения терапии, при этом большая часть рецидивов наблюдается через 6 месяцев.

Всем пациенткам с толщиной М-Эхо более 5 мм была проведена повторная гистероскопия с отдельным диагностическим выскабливанием (табл. 4).

Таблица 4 – Результаты гистероскопии через 6 месяцев после прекращения терапии (n=90)

Состояние эндометрия	I группа (n=90)	
	N	%
Внутриматочные синехии	5	5,6
Атрофия эндометрия	64	71,1
Внутриматочная патология	21	23,3

Примечание: выявлены статистически значимые различия ($p < 0,05$).

Полип эндометрия на фоне атрофии выявлялся в 23,3% случаев, атрофичный эндометрий – в 71,1% случаев, нежные, паутинообразные синехии, располагающиеся в области трубных углов и дна на фоне атрофичного эндометрия и кистозной атрофии эндометрия выявлялись у 5,6% обследованных.

Выявленная патология эндометрия явилась основанием для проведения отдельного диагностического выскабливания с последующим проведением морфологического исследования полученных соскобов (табл. 5).

Таблица 5 – Результаты гистологического исследования (n=21)

Состояние эндометрия	n=21	
	N	%
Железистый полип эндометрия	13	61,9
Железисто- фиброзный полип эндометрия	8	38,1
Ретрогрессивный	17	80,9
Индифферентный	3	14,3
Базальный	1	4,7

Примечание: выявлены статистически значимые различия ($p < 0,05$).

Несмотря на то, что рецидив патологии эндометрия после проведенной терапии составил 23,3% (21), достоверно, в 2 раза уменьшилось число полипов с базальным (гиперпластическим) вариантом строения: 11,1% (10) до лечения против 4,7% (1) после лечения.

Критерием эффективности предложенного нами метода профилактики являлись отсутствие кровотечений, щелевидное М-Эхо при ультразвуковом исследовании, наличие внутриматочных синехий при «офисной» гистероскопии, отсутствие ткани эндометрия при морфологическом исследовании по прошествии 6 месяцев после окончания предложенного нами метода профилактики рецидива ЭП в постменопаузальном возрасте.

ВЫВОДЫ

1. Факторами риска возникновения полипов эндометрия в постменопаузе являются: высокая частота экстрагенитальных заболеваний, особенно, сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта, анемии и нарушения жирового обмена; воспалительных заболеваний половых органов,

внутриматочных манипуляций; нарушения репродуктивной функции; раннее наступление менопаузы; длительное течение климактерического синдрома.

2. Исследование микробиоты половых путей показало достоверно более высокую обсемененность ($p < 0,05$) возбудителями условно-патогенной микрофлорой пациенток с ЭП, чем у здоровых женщин. У 30 (33,3%) пациенток с наличием ЭП на фоне персистенции микроорганизмов и нарушении локального иммунитета выявлен хронический эндометрит, подтвержденный результатами морфологического исследования.

3. При исследовании состояния локального иммунитета в полости матки у пациенток обследованных групп отмечено выраженное нарастание титров основных классов иммуноглобулинов у пациенток с ПЭ (IgA, sIgA, IgG IgM, sc.). Средние концентрации иммуноглобулинов в аспирате из полости матки больных с ЭП были достоверно выше (при $p < 0,001$) в 2–6 раз концентраций иммуноглобулинов у женщин контрольной группы. Это, вероятно связано с более высокой инфекционной нагрузкой, выявленной у пациенток с ЭП.

4. Одним из звеньев патогенеза ЭП в постменопаузе является тканевая гипоксия, подтвержденная наличием активации экспрессии специфического регуляторного белка HIF1 α . Иммуногистохимическое исследование показало наличие гипоксией индуцированного фактора HIF1 α только в ЭП и отсутствие его в окружающей эндометрии. Кроме того, в 10 (58,8%) случаях гистохимически был выявлен воспалительный инфильтрат в полипе, который интенсивно окрашивался антителом к HIF 1 α .

5. По результатам УЗИ, гистероскопии с РДВ и гистологическим исследованием удаленных тканей рецидив патологии эндометрия после проведенной терапии составил 23,3% (21), при этом достоверно, в 2 раза уменьшилось число полипов с базальным (гиперпластическим) вариантом строения: 11,1% (10) до лечения против 4,7% (1) после лечения.

6. Разработан алгоритм ведения больных в поздней постменопаузе с патологией эндометрия, основывающийся на комплексе эхографического

скрининга каждые 6 месяцев, гистероскопии и прицельной биопсии по результатам эхографии и клинической симптоматики.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У пациенток в постменопаузальном периоде необходимо динамическое проведение УЗ-скрининга не реже 1 раза в 6 месяцев, даже при отсутствии жалоб, для своевременного выявления патологии эндометрия.

2. При наличии кровотечений и УЗ-изменений (М-эхо более 5, изменение эхоструктуры) следует рекомендовать в качестве метода диагностики морфологических изменений эндометрия в постменопаузе ГС в сочетании с РДВ и прицельной биопсией.

3. У пациенток с наличием факторов риска (высокая частота воспалительных заболеваний, внутриматочных манипуляций и нарушения репродуктивной функции в анамнезе) показано исследование микробиоценоза половых путей с проведением бактериоскопического, бактериологического исследования, ПЦР – диагностики для выявления урогенитальной инфекции и иммунологического исследования основных классов иммуноглобулинов и проведение антибактериальной терапии с учетом чувствительности. Учитывая идентичность показателей микробиоценоза цервикального канала и полости матки, достаточно исследования только цервикального канала.

4. Активация экспрессии гена HIF-1 α , вызванная дефицитом кислорода в тканях, является с одной стороны, маркером гипоксии, а с другой – одним из базовых механизмов канцерогенеза. Данный факт позволяет судить о том, что у пациенток с ЭП имеется высокий риск трансформации доброкачественного новообразования в рак эндометрия. Следовательно, тактика лечения пациенток с ЭП в постменопаузе должна осуществляться путем хирургического метода. Выжидательная тактика, по нашему мнению, неприемлема.

5. Полученные результаты позволили выявить новый аспект патогенеза ЭП у пациенток в постменопаузе, что, в свою очередь, позволяет рекомендовать включение в схему терапии (после хирургического удаления ЭП и их морфологической верификации), помимо общепринятых антибактериальных,

лекарственные средства таргетной терапии: антиоксидантов и антигестагенов для профилактики рецидивов заболевания и возможности малигнизации.

6. На основании результатов комплексного исследования микробиоты половых путей с учетом локального иммунитета и гипоксией индуцированного фактора HIF1 α , разработан алгоритм и оптимизирована тактика ведения пациенток с ЭП в постменопаузе с целью профилактики рецидива пролиферативных процессов.

Список работ, опубликованных по теме диссертации:

1. Салихова Т.Р., Омаров Н.С.-М. Эндометриальные полипы в постменопаузе: современные этиопатогенетические и патоморфологические особенности // Вестник Дагестанской государственной медицинской академии. – Махачкала.- 2017. – №4. – С. 70–75.
2. Салихова Т.Р., Омаров Н.С.-М. Роль гипоксии в патогенезе развития эндометриальных полипов в постменопаузе // Современная наука: актуальные проблемы теории и практики» Серия: Естественные и технические науки. – 2018. – №9. – С. 88–93.
3. Salikhova T.R., Omarov N.S.-M., Chercsova A.U., Gadjimuradova S.M., Askerkhanova E.R. Clinico-morphological and immunogistochemical aspect of endometrial polip pathogenesis in postmenopause// periódico tchê química • www.periodico.tchequimica.com • Vol.16 N.32; P. 724-731 • ISSN 1806-0374 (impresso) • ISSN 1806-9827 (CD-ROM) • ISSN 2179-0302 (meio eletrônico)© 2019 Porto Alegre, RS. Brasil.

Алгоритм ведения пациенток с ЭП в постменопаузе

Клинико-anamнестические данные (выделение групп риска, оценка УЗИ органов малого таза, соматический статус и т.п.)

определение гипоксией индуцированного фактора HIF- 1 α

наличие гипоксией индуцированного фактора (HIF- 1 α)

Иммунологические исследование основных классов Ig эндометрия

нарушение локального иммунитета в полости матки

Хронический эндометрит

нарушение структуры и функции

эндометриальный полип

лечение

гистероскопия, резектоскопия, РВ полости матки

морфологическое исследование

антибактериальная терапия с учетом выявленного возбудителя

-Бактериоскопическое -
- Бактериологическое исследование
- ПЦР диагностика эндометрия

персистенция инфекционного фактора с повреждением ткани

препараты, обладающие антигипоксическим и антиоксидантным действием, антигестагены

контроль УЗИ органов малого таза 1 раз в год

