

*На правах
рукописи*

САЛИХОВА ТАМАРА РУСЛАНОВНА

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

3.1.4. Акушерство и гинекология

АВТОРЕФЕРАТ

**на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

Москва – 2022 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 Зульчифовна – 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 «___» _____ 2022 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 «___» _____ 2022 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор

Зайдиева Янсият Зайдилаевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы и степень разработанности темы исследования

Одной из наиболее распространенных нозологических групп в структуре гинекологической патологии являются гиперпластические процессы эндометрия (ГПЭ), в частности эндометриальные полипы (ЭП), имеющие высокие показатели встречаемости в популяции (Ключаров И.В., 2015; Сухих Г.Т., 2015; Zhang С., 2017). Они диагностируются у 7,6-34,9% пациенток (Новиков В.Е., 2014). Большие расхождения в данных связаны с различными подходами анализа встречаемости ЭП и с использованием разнообразных критериев. По этой причине практически невозможно представить точные статистические данные по встречаемости ЭП в постменопаузальном периоде. Отсутствие конкретных данных обуславливает сложности в определении глубины проблемы, что в свою очередь отражается на эффективности ее решения (Дзигуа М.В., 2014; Коган Е.А., 2014).

ЭП представляют серьезную медико-социальную проблему ввиду развития таких клинических симптомов как кровотечение и болевой синдром, которые могут существенно снижать качество жизни пациенток (Мельникова Н.С., 2013; Трухачева Н.В., 2013; Baik J., 2016; Jokubkiene L., 2016; Elkilani O.A., 2017; Ткачева О.Н., 2018).

Также не представляется возможным привести абсолютные показатели по рецидивированию ЭП у пациенток в постменопаузе. Считается, что частота повторного возникновения ЭП является высокой – до 59,9%, хотя средним показателем все же считают 13-21% (Стрижаков А.Н., 2014; Савельева Г.М., 2015; Чернуха Г.Е., 2018). Высокие показатели рецидивирования обусловлены большим количеством факторов, в том числе гипоксические процессы в эндометрии.

Наиболее опасная ситуация, которую создают ЭП – это возможность малигнизации (Аскольская С.И., 2014; Strauss J.F., 2019). Учитывая то, что в последние десятилетия тенденции по снижению количества заболевших раком эндометрия (РЭ) также не наблюдается, принципиально важной задачей, стоящей перед врачами, является анализ патогенетических факторов развития ЭП, а также разработка профилактических и лечебных мероприятий, направленных на снижение заболеваемости (Трухачева Н.В., 2013; Wu X., 2017; Доброхотова Ю.Э., 2018; Var-On S., 2018).

На данный момент времени отсутствует четкое представление об этиологии ЭП и патогенезе их развития. Поэтому возникает необходимость дальнейшего

глубокого изучения вопроса и разработки данной проблемы для достижения низких показателей заболеваемости.

Цель исследования

Оптимизация тактики ведения пациенток с ЭП в постменопаузе с учетом роли HIF-1 α и гипоксии эндометрия в патогенезе заболевания.

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 (ХЭ) у женщин с ЭП в постменопаузальном периоде.
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, назначаемой с целью профилактики рецидивов ЭП.
6. Разработать оптимальную тактику ведения пациенток с ЭП в постменопаузе.

Научная новизна

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 оболочки тела матки у пациенток с ЭП в постменопаузе свидетельствует о важной роли хронического воспалительного процесса эндометрия.

Проведенные исследования показали, что длительное воздействие патологического фактора, в частности, хронического воспалительного процесса в эндометрии, вызывает выраженный клеточный и клеточно-матриксный дисбаланс, приводящий к процессу склерозирования и активации локальной (внутриматочной) тканевой гипоксии.

Поэтапная патогенетическая терапия позволила уменьшить число рецидивов ЭП у женщин в постменопаузе.

Теоретическая и практическая значимость полученных результатов

В результате проведенного исследования выявлен новый аспект патогенеза ЭП у пациенток в постменопаузе – активация локальной тканевой гипоксии, обусловленная хроническим воспалительным процессом в эндометрии.

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

Согласно результатам исследования, комплексная терапия поможет снизить частоту рецидивирования ЭП в постменопаузе и риск возникновения злокачественной трансформации.

Методология и методы исследования

Проведено проспективное исследование с участием женщин постменопаузального периода с ЭП, а также с подозрением на наличие патологии эндометрия (серозометра, внутриматочные синехии на фоне возрастной атрофии, артефакты при ультразвуковом исследовании (УЗИ)). У всех пациенток проводились современные методы исследования: клинические (общий и гинекологический осмотр), лабораторные (биохимический анализ, цитологическое исследование, морфологическое, иммуногистохимическое исследования соскоба слизистой тела матки, бактериоскопическое исследование, полимеразная цепная реакция (ПЦР) и микробиологическое исследование слизистых цервикального канала и полости матки, иммунологическое исследование в полости матки концентрации иммуноглобулинов классов М, А, G, секреторного IgA (sIgA) и свободного секреторного компонента (sc), инструментальные (ультразвуковые, диагностическая гистероскопия (ГС), рентгенологические, магнитно-резонансные). Проведено экспериментальное лечение пациенток после оперативного вмешательства, оценено профилактическое влияние предложенного лечения на вероятность рецидивирования ЭП.

Положения, выносимые на защиту

1. Комплексный анализ клиничко-anamнестических данных выявил ряд особенностей, которые являются благоприятным фоном для развития ЭП в

постменопаузе: коморбидная патология, хронические воспалительные заболевания половых органов, патология репродуктивной системы, внутриматочные манипуляции в анамнезе.

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

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

4. В результате комплексного исследования микробиоты половых путей, с учетом локального иммунитета и гипоксии индуцированного фактора HIF-1 α , оптимизирована тактика ведения пациентов с ЭП в постменопаузе.

Личный вклад автора

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 данных литературы 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.

Работа выполнена в рамках комплексной научной темы кафедры акушерства и гинекологии ФПК и ППС ГБОУ ВО ДГМУ Минздрава России. Номер государственной регистрации темы АААА–А18–118122590030–2.

Степень достоверности результатов

Достоверность научных выводов и положений основана на достаточном по количеству клиническом материале, современных методах обследования и статистической обработке полученных данных.

Результаты исследования проанализированы с помощью традиционных методов описательной статистики с использованием вариационного, регрессионного, дисперсионного, системного многофакторного анализа с позиции доказательной медицины.

Апробация диссертации

Результаты работы доложены и обсуждены на II Евразийском Саммите «Женское здоровье» (Москва, 2018).

Апробация диссертации состоялась на совместном заседании сотрудников кафедр акушерства и гинекологии лечебного факультета и факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Дагестанский государственный медицинский университет» Минздрава России от 25.01.2019, протокол № 3.

Внедрение результатов исследования

Полученные результаты внедрены в практическую работу гинекологического отделения Государственного Бюджетного Учреждения Республики Дагестан «Городская клиническая больница №1» и отделения гинекологии и лапароскопии Государственного Бюджетного Учреждения Республики Дагестан «Республиканская клиническая больница».

Результаты научного исследования 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 факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Дагестанского государственного медицинского университета» Минздрава России.

Публикации результатов работы

По теме диссертации опубликованы 3 научные работы в журналах, рекомендованных ВАК при Министерстве образования и науки РФ, для публикации основных результатов диссертации на соискании ученой степени кандидата медицинских наук.

Объем и структура диссертации

Диссертационная работа изложена на 135 страницах печатного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, главы результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка использованной литературы, включающего 147 источников, из них 75 – отечественных и 72 – зарубежных авторов. Работа иллюстрирована 22 таблицами и 15 рисунками.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

В ходе проведения диссертационной работы нами было обследовано 120 пациенток в постменопаузальном периоде, которые были разделены на 2 группы: в 1-ю (основную) группу вошло 90 женщин с патологией эндометрия – ЭП, 2-я (контрольная) группа – 30 пациенток без морфологических изменений в эндометрии.

Критерии включения в исследование: 1. Пациентки постменопаузального периода с ЭП, без признаков малигнизации, которым диагноз поставлен на основании данных УЗИ органов малого таза, ГС, отдельного диагностического выскабливания (РДВ) слизистой матки и гистологического исследования соскобов. 2. Отсутствие у пациенток в периоде постменопаузы других особенностей эндометрия (серозометра, внутриматочные синехии на фоне возрастной атрофии, артефакты при УЗИ).

Критерии исключения из исследования: пациентки, у которых в анамнезе или на момент обследования имелись онкологические и пограничные заболевания любой локализации.

В проводимой работе были использованы следующие методы исследования: анализ жалоб пациенток, сбор данных о перенесенных экстрагенитальных заболеваниях и оперативных вмешательствах. Акцент был сделан на подробный сбор гинекологического анамнеза.

Объективное обследование пациенток состояло из общего осмотра (рост, масса тела, индекс массы тела (ИМТ), характер телосложения, состояние кожных покровов), определения состояния сердечно-сосудистой, дыхательной, пищеварительной и мочевыделительной систем, вычисления ИМТ, проведения гинекологического осмотра. Также использовали инструментальные методы исследования – УЗИ органов малого таза. Учитывая специфику проводимой исследовательской работы, осо-

бенно детально подходили к оценке экзогенности, однородности структуры, толщины эндометрия и наличию кистозных включений. УЗ-критериями ЭП считали наличие в полости матки гиперэхогенного включения округлой или овальной формы, как правило, с ровными контурами, неоднородной структуры, различной экзогенности. Также с целью обследования пациенток были выполнены: цитологическое исследование соскобов с экзоцервикса и эндоцервикса, диагностическая ГС с РДВ слизистой цервикального канала и стенок полости матки с последующим гистологическим исследованием полученных биологических материалов. Некоторым пациенткам также проводилось иммуногистохимическое исследование полученного материала.

Всем пациенткам из обеих клинических групп проводились следующие лабораторные методы исследования: клинический анализ крови, общий анализ мочи, определение группы крови, резус-принадлежности, госпитальный комплекс и гемостазиограмма, биохимический анализ крови, бактериоскопическое исследование отделяемого из половых органов, бактериологическое исследование слизистых цервикального канала и полости матки, ДНК-диагностика методом ПЦР на наличие вируса простого герпеса I и II типов, цитомегаловируса, вируса папилломы человека (ВПЧ) с определением типа, хламидий, уреаплазм, гарднерелл, трихомонад и микоплазм с определением биоваров. Также проводились иммунологические методы исследования для определения в полости матки концентрации иммуноглобулинов классов M, A, G, секреторного IgA (sIgA) и свободного секреторного компонента (sc).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Нами проведено сравнительное комплексное изучение взаимосвязи клинических, иммунологических, бактериальных, иммуногистохимических аспектов развития ЭП в постменопаузе, а также проведен подробный анализ влияния состояния локальной гипоксии на развитие ЭП в постменопаузе.

Проведен подробный сравнительный анализ клинико-anamнестических данных женщин, страдающих ЭП в постменопаузе, и женщин, не имеющих морфологических изменений в эндометрии.

При анализе соматического состояния здоровья нами установлено, что каждая из обследованных женщин имела одно или несколько хронических экстрагенитальных заболеваний, что свидетельствует о низком индексе здоровья пациенток. Пациентки 1-й клинической группы чаще, по сравнению с группой контроля, имели заболевания ССС (ИБС: стенокардия напряжения) – 17 (18,9%) случаев против 1 (3,3%). Нарушение жирового обмена в основной группе было выявлено у 26 (28,9%) пациенток и у 3 (10,0%) из контрольной группы. Доказано, что риск появления ЭП у женщин с сопутствующими эндокринными заболеваниями достоверно выше (RR=2,78; OR=5; 95% ДИ 1,33-5,82), при этом чувствительность составила 89%, а специфичность – 38%. Отмечена высокая частота ($p < 0,05$) острых респираторно-вирусных заболеваний у обследованных женщин (в 40,0% – в основной и в 2,0% – в контрольной группе), что может указывать на иммунодефицитное состояние женщин в постменопаузальном периоде. По остальным нозологиям достоверных различий в частоте встречаемости в обеих клинических группах не выявлено.

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 колебался от 11 до 15 лет и составил в среднем $13,2 \pm 0,4$ лет и $14,4 \pm 0,7$ лет соответственно. Средняя продолжительность менструации составляла $6,0 \pm 1,8$ дней в обеих группах. У всех женщин в репродуктивном возрасте менструальная функция была не нарушена. Начало половой жизни у большинства женщин обеих групп приходилось на возраст от 18 до 30 лет: в 1-й группе – у 45 (50,0%) пациенток, во 2-й группе у 23 (76,7%) пациенток. В основной группе количество пациенток, которые начали жить половой жизнью в возрасте старше 30 лет, превышала таковой показатель в контрольной группе и составила в 1-й группе – 30 женщин (33,3%) и 4 (13,3%) – во 2-й группе, ($p < 0,05$; $\chi^2=0,003$). Выявлено, что у женщин, которые начали половую жизнь в возрастном диапазоне 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 пациентки основной группы наиболее часто использовали внутриматочный контрацептив (ВМК) – 21 пациентка (23,3%) применяла данный метод менее 5 лет, а 17 (18,9%) женщин – более 5 лет, в то время как в контрольной группе эти показатели равны 3 (10,0%) и 3 (10,0%) соответственно ($p <$

0,05). В основной группе у 8 пациенток на фоне ношения ВМК возникали такие осложнения как экспульсия контрацептива, наступление беременности и кровотечение, которые потребовали удаления ВМК и выскабливания слизистой полости матки, что могло быть причиной развития ХЭ. Пациентки из контрольной группы с целью контрацепции достоверно чаще ($p < 0,05$) использовали барьерный метод – 12 пациенток (40,0% случаев). В основной группе барьерную контрацепцию использовали 16 (17,8%) пациенток. Предположительно применение барьерных средств контрацепции может выступать методом профилактики заболеваний, передающихся половым путем, что снижает частоту развития воспалительных заболеваний органов малого таза, это подтверждает оценка относительного риска и отношения шансов ($RR=0,44$; $OR=0,32$; 95% ДИ 0,24-0,83), чувствительность составила 57%, а специфичность – 20%.

В группе женщин с ЭП в анамнезе было зафиксировано большее количество негативных аспектов, оказывающих влияние на вероятность возникновения ЭП в постменопаузальном периоде. В основной группе количество беременностей и родов было меньше, чем в контрольной. Процент аборт, как искусственных, так и самопроизвольных был выше, чем в группе контроля. У пациенток основной группы родами закончились только 85 беременностей (38,1%), а абортами – 95 (42,6%) беременностей. В контрольной группе количество родов – 86 (79,6%), а аборт – 15 (13,9%) соответственно. У 18 пациенток (8,1%) из основной группы в анамнезе были самопроизвольные выкидыши, а у 15 пациенток (6,7%) – неразвивающиеся беременности. У 10 женщин (4,5%) наблюдений регистрировали внематочные беременности. В группе сравнения данные показатели были ниже и составляли 4 (3,7%), 2 (1,85%) и 1 (0,9%) соответственно.

Проведенная нами оценка взаимосвязи времени наступления менопаузы с риском развития ЭП показала, что у женщин, которые вступили в менопаузу в 51-53 года, вероятность возникновения полипа достоверно ниже ($RR=0,63$; $OR=0,37$; 95% ДИ 0,45-0,89); при этом чувствительность составила 66%, а специфичность – 16%. В основной группе была отмечена тенденция к более раннему прекращению менструации. Менопауза в возрасте до 45 лет у женщин I-й группы наблюдалась в 2 раза чаще и почти в 3 раза чаще в возрасте от 45 до 50 лет, чем в контрольной группе. Также внимание было уделено длительности постменопаузы на момент начала проводимой работы.

Таблица 1 – Распределение пациенток по длительности постменопаузы 1-й и 2-й клинических групп

Продолжительность постменопаузы, лет	Группы обследованных (n=120)				Достоверность полученных данных	
	1-я (основная) группа (n=90)		2-я (контрольная) группа (n=30)		χ^2	P
	Абс (n)	Отн (%)	Абс (n)	Отн (%)		
1–2	10	11,1	6	20,0	1,54	>0,05
3–5	15	16,7	8	26,7	1,45	>0,05
6–10	37	41,1	10	33,3	0,57	>0,05
Более 10	28	31,1	6	20	1,37	>0,05

Климактерический синдром у женщин, страдающих ЭП, имел длительное течение, почти у половины обследованных продолжался и после наступления менопаузы.

В ходе исследования у пациенток основной группы выявлена достоверно более высокая частота воспалительных заболеваний, оперативных вмешательств, особенно внутриматочных манипуляций по сравнению с группой контроля.

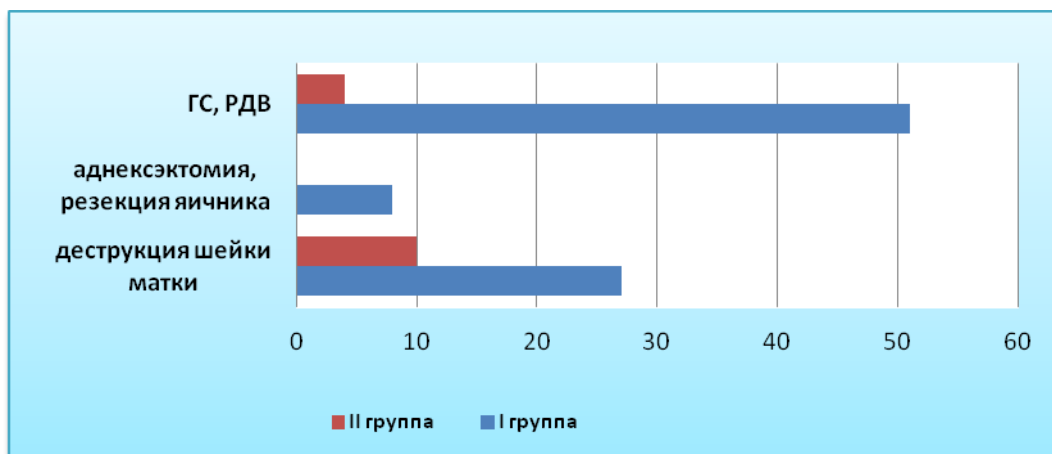


Рисунок 1 – Сравнительный анализ перенесенных гинекологических операций в основной и контрольной группах

У пациенток с ЭП в анамнезе встречались вульвит, сальпингоофорит, эндометрит в два раза чаще, чем в группе контроля, и составляли 54 (60,0%) и 8 (26,7%) случаев соответственно ($p < 0,01$). Также показано, что риск появления ЭП у жен-

щин с ВЗОМТ достоверно выше (RR=2,25; OR=4,13; 95% ДИ 1,21-4,17), при этом чувствительность составила 87%, а специфичность –38%.

В процессе обследования было выявлено, что у каждой четвертой пациентки основной группы в анамнезе были диагностированы полипы цервикального канала и/или эндометрия – 18 (2,0%) случаев, а также ГЭ – 14 (15,6%) случаев. У пациенток контрольной группы данных заболеваний не отмечено.

Согласно анамнестическим данным у пациенток с ЭП выполнялись РДВ слизистой матки чаще, чем в группе сравнения – 51 (56,7%) и 4 (13,3%) случая соответственно ($p < 0,01$).

Особое внимание отводилось УЗИ органов малого таза. Ультразвуковыми критериями ЭП считали наличие в полости матки образования округлой или овальной формы, как правило, с ровными контурами, неоднородной структуры, различной эхогенности. Иногда в визуализируемых образованиях (полипах) наблюдались единичные или множественные включения. При толщине эндометрия, превышающей 4 мм или при его неоднородности, предполагалось наличие ГЭ.

Проведенная бактериоскопия отделяемого из влагалища показала, что у 10,0% обследованных женщин, как с ЭП, так и не имеющих их, в постменопаузе был диагностирован бактериальный вагиноз. В основной группе у 30 пациенток с ЭП также имел место выраженный воспалительный процесс влагалища. Учитывая, что шейка матки является первым барьером для восходящей инфекции, проведено исследование обсемененности цервикального канала и полости матки представителями урогенитальной инфекции методом ПЦР-диагностики.

Анализ результатов наших исследований показал высокую частоту инфицированности половых путей у пациенток с наличием ЭП (1-я группа), уровень обсемененности в цервикальном канале и полости матки различались незначительно. Наиболее часто ($p < 0,05$) встречались *Gardnerella vaginalis*, *U. parvum* и *U. urealyticum* (22-38%), частота встречаемости других видов уреаплазм и микоплазм не превышала 5-10%; ВПЧ 16, 33, 35 и 45 типов, цитомегаловирус и грибы рода *Candida* выявлялись у 2-4% обследованных.

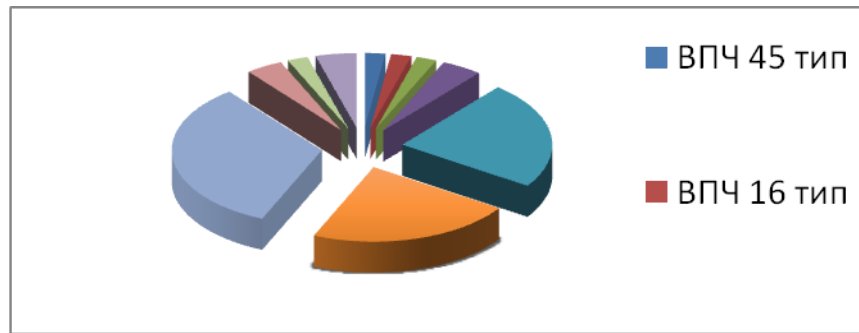


Рисунок 2 – Характеристика возбудителей в цервикальном канале у пациенток основной группы

У пациенток с ЭП был выявлен значительно более широкий спектр патогенных агентов по сравнению с пациентками из контрольной группы. Наблюдалось формирование 2-3-х компонентных ассоциаций возбудителей.

Учитывая особенности патогенеза инфекционно-воспалительных заболеваний женских половых органов, нам представлялось целесообразным провести анализ взаимосвязи микрофлоры и иммуноглобулинов в норме и при патологических состояниях. В процессе исследования было отмечено, что у пациенток с ЭП условно-патогенная микрофлора выявлялась значительно чаще, чем в контрольной группе. Интенсивность колонизации грамположительными кокками полости матки и цервикального канала пациенток 1-й и 2-й групп находилась в пределах 4-6 log КОЕ/г.

Анализируя встречаемость и интенсивность колонизации условно-патогенной микрофлорой полости матки и цервикального канала у пациенток 1-й и 2-й групп, можно сделать вывод, что ведущими патогенными агентами у пациенток основной группы явились уреоплазмы, 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.

Описываемые микрoэкологические нарушения сопровождаются доминированием «фекальной микрофлоры» и микрофлоры кожных покровов, что обуславливает развитие хронических воспалительных процессов. Изменение pH полового тракта приводит к снижению уровня протективной микрофлоры влагалища – лактобацилл и бифидобактерий; также отмечается нарастание титров возбудителя бактериального вагиноза – *Gardnerella vaginalis*, облигатно-анаэробных бактерий.

Особое место в обеспечении антиинфекционной резистентности организма занимает гуморальный и клеточный иммунитет, обеспечивающий иммунологическую реактивность организма. Нами изучены показатели гуморального иммунитета на локальном уровне (в полости матки) у пациенток обеих групп. При исследовании концентраций иммуноглобулинов в аспиратах из полости матки пациенток наиболее выраженное нарастание титров основных классов иммуноглобулинов выявлено у женщин, страдающих 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. У пациенток контрольной группы выявлены более низкие концентрации иммуноглобулинов: 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.

Таблица 2 – Концентрация иммуноглобулинов в мазках из полости матки у пациенток основной и контрольной групп

Иммуноглобулины	Группы обследованных (n=120)		P
	1-я (основная) группа (n=90)	2-я (контрольная) группа (n=30)	
	Концентрации иммуноглобулинов, мг/мл		
Ig G	0,41±0,22*	0,12±0,09	<0,0001
IgM	0,07±0,04*	0,03±0,01	<0,0001
sIgA	0,09±0,07	0,06±0,03	0,0248
Sc	0,25±0,12*	0,04±0,03	<0,0001
IgA	0,15±0,15	0,05±0,05	0,0005

Примечание: * – достоверность различий показателей ($p < 0,05$) изучена с помощью теста различий (difference test) на основе t-test.

При сравнении эти показатели, отмечено, что концентрации иммуноглобулинов в аспирате из полости матки пациенток с ЭП были достоверно в 2-6 раз выше (при p от 0,02 до $< 0,001$) данного показателя у женщин контрольной группы. Это, вероятно, связано с более высокой инфекционной нагрузкой, выявленной у пациенток с ЭП.

Всем пациенткам основной группы были проведены ГС и РДВ слизистой полости матки. Согласно результатам диагностической ГС, ЭП были визуализированы

как единичные округлые или овальные образования различных размеров. Основная часть полипов (92,8%) имела размеры от 0,4 до 2 см, и у 6 пациенток (6,7%) полипы были на широком основании и занимали всю полость матки. Чаще полипы были одиночные и лишь в 2-х случаях множественными. Эндометрий у большинства пациенток был атрофичный, тонкий, гладкий, с участками серовато-белесоватого налета. У 13 пациенток (14,4%) были определены внутриматочные рыхлые синехии. 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 ХЭ, по нашим данным, были отмечены у 54 (60,0%) пациенток основной группы, что может косвенно указывать на воспалительный генез ЭП у женщин постменопаузального периода.

Удаление ЭП проводили с помощью гистерорезектоскопии или была выполнена оперативная ГС с использованием эндоскопических ножниц. Интраоперационно, а также в ранний и поздний послеоперационный периоды, не было отмечено каких-либо послеоперационных осложнений. Дальнейшее ведение пациенток было основано на результатах гистологического исследования соскобов эндометрия.

По данным гистологического исследования у 30 (33,3%) пациенток было подтверждено наличие ХЭ (наличие воспалительных инфильтратов, состоящих преимущественно из лимфоидных элементов, очагового фиброза стромы и склеротических измененных стенок спиральных артерий эндометрия).

Морфологическое исследование удаленных ЭП показало, что все образования у пациенток из основной группы имели железисто-фиброзный тип строения, что подразумевает относительный риск малигнизации.

С целью выявления значимых факторов развития гиперпластических процессов в эндометрии, нами было проведено иммуногистохимическое исследование маркера гипоксии – гипоксией индуцированного фактора HIF-1 α . Исследование проведено у 77 пациенток в постменопаузе, из которых 50 были с ЭП и 27 пациенток из контрольной группы. При проведении иммуногистохимического исследования с антителом HIF-1 α не наблюдалось характерного темно-коричневого окрашивания маркера ни в одном из элементов ткани эндометрия у пациенток 2-й клинической группы. Иными словами, эпителиальные клетки нормального атрофичного эндометрия были негативны к антителу.

В препаратах, которые были получены у пациенток с ЭП, мы наблюдали окрашивание эпителия и гистиоцитов антителом HIF-1 α .

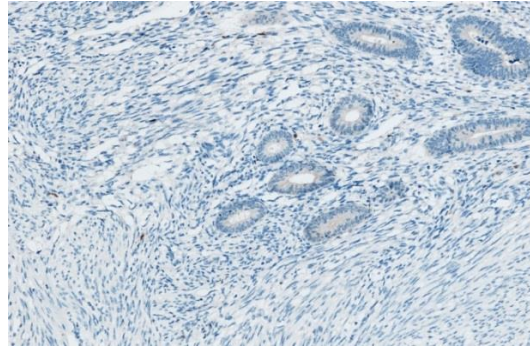


Рисунок 3 – Иммунное окрашивание атрофичного эндометрия

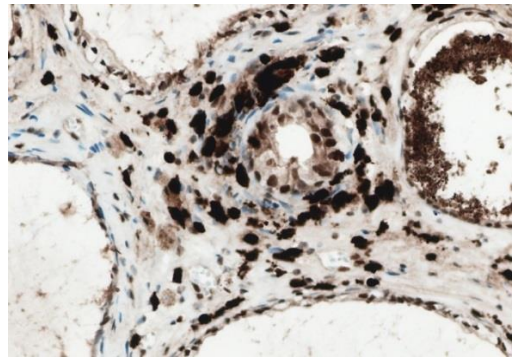


Рисунок 4 – Иммунное окрашивание фрагмента железисто–фиброзного полипа эндометрия (HIF-1 α). Инфильтрат стромы полипа

Кроме того, в 10 (20,0%) случаях был выявлен гистохимически воспалительный инфильтрат в полипе, который интенсивно окрашивался антителом. Результаты исследования подтвердили этапность развития ЭП в постменопаузе: 1) атрофия эндометрия, 2) хронический атрофический эндометрит, 3) дегенеративно-пролиферативные изменения эндометрия с образованием микрополипов, 4) формирование микрополипов.

Таким образом, проведенный нами анализ полученных результатов окрашивания антителом HIF-1 α стромы и гистиоцитов железисто-фиброзных ЭП в постменопаузе свидетельствует о состоянии выраженной локальной гипоксии, которая создает «благоприятный» фон для развития ЭП. Состояние локальной тканевой гипоксии эндометрия, возникающее как результат длительного воздействия на женский организм комплекса неблагоприятных воспалительных, обменно-эндокринных, сердечно-сосудистых факторов неизбежно является одним из звеньев патогенеза ЭП в

постменопаузе. Данный факт может свидетельствовать о необходимости проведения после удаления и морфологической верификации полипа таргетной фармакологической терапии одним из препаратов, объединенных названием «антигипоксанты».

Проанализировав полученные результаты исследования, нами была предложена следующая схема профилактики рецидива ЭП в постменопаузе. На первом этапе была проведена противовоспалительная терапия с учетом чувствительности условно-патогенной микрофлоры, высеянной из полости матки и цервикального канала. Мы отдали предпочтение двум препаратам благодаря их активности в отношении аэробных грамположительных и аэробных грамотрицательных бактерий. В ходе исследования применяли полусинтетический антибиотик группы тетрациклинов широкого спектра действия – доксициклина моногидрат (Юнидокс Соллютаб®), который назначали по 100 мг 2 раза в течение 7-10 дней. Альтернативой тетрациклинам стал антибиотик группы макролидов-азалидов – азитромицин (Азитрокс®), который пациентки принимали по 1 г в сутки с интервалом в 7 дней (на 1-7-14-й день лечения); курсовая доза составила 3 г. В сочетании с одним из антибиотиков назначали производное 5-нитроимидазола (Трихопол®) по 500 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней, который эффективен в отношении аэробов и анаэробов.

С целью ингибирования циклооксигеназы и угнетения синтеза простагландинов одновременно с препаратами первой линии назначали нестероидное противовоспалительное средство, производное индолуксусной кислоты – индометацин по 50 мг 2 раза в сутки ректально в течение 10 дней. После окончания антибактериальной терапии назначали антиоксидантное средство Мексидол® по 125 мг 2 раза в сутки в течение 2 месяцев с перерывом в 2 месяца с последующим возобновлением терапии на 2 месяца.

Эффективность предложенного метода профилактики рецидива ЭП оценивали в течение 1 года, а именно, через 3, 6 месяцев после начала терапии и через 3 и 6 месяцев после ее окончания. Мы проводили трансвагинальное УЗИ для динамического наблюдения за состоянием органов малого таза, изменения их размеров и структуры, оценки состояния эндометрия. Особое внимание уделяли размерам матки – длине тела матки, передне-заднему размеру, толщине эндометрия, наличию или отсутствию серозометры, ЭП, ГЭ, а также размерам и структуре яичников. Через 12 месяцев в случае рецидива ЭП производили ГС с РДВ.

Через 3 месяца от начала терапии более чем у 2/3 пациенток основной группы не было выявлено патологических изменений при проведении УЗИ органов малого таза: М-эхо было линейное, менее 2-3 мм с эхо-позитивными включениями (фиброз). Через 6 месяцев это число возросло и составило 84,4%. В то же время в 2 раза уменьшилось число пациенток с М-Эхо более 5мм – с 31,1% до 15,6% случаев.

С целью оценки длительности антипролиферативного действия на эндометрий предложенной схемы лечения УЗИ проводилось через 3 и 6 месяцев после прекращения лечения. Через 3 месяца после прекращения терапии у 17 пациенток наблюдалось утолщение эндометрия. У этих пациенток М-эхо было более 5 мм, т.е. увеличилось на 3,3% или в 2,2 раза в сравнении с аналогичным показателем во время проводимого лечения. У 73 (81,15%) пациенток основной группы по УЗИ выявлена атрофия эндометрия. Через 6 месяцев после прекращения терапии число пациенток с М-эхо более 5 мм увеличилось и составило 19 (11,1%) человек. У 78,9% (71) пациенток основной группы по УЗИ выявлена атрофия эндометрия.

Таблица 3 – Данные трансвагинального ультразвукового исследования после завершения терапии

Толщина эндометрия, мм	1-я (основная) группа (n=90)			
	Через 3 месяца		Через 6 месяцев	
	Абс (n)	Отн (%)	Абс (n)	Отн (%)
М-эхо меньше 5	73	81,1	71	78,9
М-эхо больше 5	17	18,9	19	21,1

Рецидивы внутриматочной патологии возникали после прекращения лечения, о чем свидетельствуют УЗИ, проведенные через 3 и 6 месяцев. Всем пациенткам с толщиной М-эхо более 5 мм повторно были проведены ГС с РДВ. В 71,1% случаев был выявлен атрофичный эндометрий, в 23,3% случаев на фоне атрофии выявлялся ЭП, а в 5,6% случаев – нежные, паутинообразные внутриматочные синехии.

Выявленная патология эндометрия стала основанием для РДВ с последующим проведением морфологического исследования полученных соскобов. По данным гистологического исследования биологического материала, полученного после выскабливания, у 13 пациенток (61,9%) полипы по гистологической структуре были

железистыми; у 8 женщин (38,1%), выявлены железисто-фиброзные ЭП. Несмотря на то, что рецидив патологии эндометрия после проведенной терапии составил 23,3%, достоверно уменьшилось число пациенток с прогностически неблагоприятным фиброзно-железистым строением полипов.

Таблица 4 – Результаты гистологического исследования соскобов после рецидива полипа эндометрия

Состояние эндометрия	Количество (n=21)	
	Абс	Отн (%)
Железистый полип эндометрия	13	61,9
Железисто-фиброзный полип эндометрия	8	38,1

Критерием эффективности предложенного нами метода профилактики являлись отсутствие кровотечений и ткани эндометрия при морфологическом исследовании, линейное М-эхо при УЗИ полости матки, наличие внутриматочных синехий при «офисной» ГС.

Таким образом, анализируя результаты УЗИ, ГС с РДВ и гистологического исследования удаленных тканей у пациенток постменопаузального возраста с ЭП по прошествии 6 месяцев динамического наблюдения после окончания лечения, была показана эффективность предложенного нами метода профилактики рецидива ЭП.

ВЫВОДЫ

1. Факторами риска возникновения ЭП в постменопаузе являются: высокая частота экстрагенитальных заболеваний (заболевания ССС (ИБС: стенокардия напряжения) – 17 (18,9%) случаев, нарушение жирового обмена – у 26 (28,9%) пациенток, острые респираторно-вирусные заболевания в 40,0%), воспалительные заболевания половых органов – в 60,0% случаев, внутриматочные манипуляции (РДВ) – 51 (56,7 %) случай, нарушения репродуктивной функции; наступление менопаузы в возрасте до 45 лет – в 11,1% случаев, длительное течение климактерического синдрома (40,0%).

2. Исследование микробиоценоза половых путей у пациенток с ЭП показало достоверно более высокую обсемененность условно-патогенной микрофлорой ($p < 0,05$), чем у женщин без пролиферативных заболеваний эндометрия. Наиболее часто диагностировались *Gardnerella vaginalis*, *U. parvum* и *U. urealyticum* (22-38%),

ВПЧ 16, 33, 35 и 45 типов, цитомегаловирус и грибы рода *Candida* выявлялись у 2-4% обследованных. У пациенток с ЭП был выявлен значительно более широкий спектр патогенных агентов по сравнению с пациентками из контрольной группы. Также у 30 (33,3%) пациенток с ЭП на фоне персистенции микроорганизмов и нарушения локального иммунитета выявлен ХЭ, подтвержденный результатами морфологического исследования.

3. При исследовании состояния локального иммунитета в полости матки у пациенток обеих клинических групп было выявлено выраженное нарастание титров основных классов иммуноглобулинов именно у женщин, страдающих 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. Данные показатели значительно выше таковых у пациенток контрольной группы.

4. Одним из звеньев патогенеза ЭП в постменопаузальном периоде является тканевая гипоксия, наличие которой подтверждается наличием активации экспрессии специфического регуляторного белка HIF-1 α . Иммуногистохимическое исследование показало наличие гипоксией индуцированного фактора HIF-1 α исключительно в ЭП, чего не было отмечено в окружающей эндометрии. Также в ходе проведенного гистохимического исследования более чем в половине случаев в теле полипа был обнаружен воспалительный инфильтрат, интенсивно окрашивающийся антителом к HIF-1 α , что свидетельствует о значительном влиянии гипоксического состояния на вероятность развития воспалительных реакций.

5. По результатам УЗИ, ГС с РДВ и гистологического исследования удаленных тканей рецидив патологии эндометрия после проведенной терапии был достоверно меньше, чем без терапии, а также отмечено уменьшение количества пациенток с прогностически неблагоприятным железисто-фиброзным строением полипов. После года от момента проведения РДВ рецидив был диагностирован у 21 (23,3%) пациентки. У 13 (61,9%) женщин имели железистые полипы; у 8 (38,1%) женщин - железисто-фиброзные ЭП.

6. Разработан алгоритм ведения пациенток после оперативного удаления ЭП в постменопаузальном периоде, который основан на проведении медикаментозной терапии с учетом влияния гипоксического фактора на процесс образования полипа.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

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

2. Учитывая, что у пациенток с ЭП имеется высокий риск трансформации доброкачественного новообразования в РЭ, в качестве метода диагностики морфологических изменений эндометрия следует рекомендовать РДВ под контролем ГС. Вмешательство выполняют как при наличии кровотечения из половых путей, так и при УЗ-изменениях эндометрия (М-эхо более 5 мм, изменение эхоструктуры слизистой оболочки).

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, а также проведение иммунологического исследования основных классов иммуноглобулинов. Учитывая идентичность показателей микробиоценоза цервикального канала и полости матки, достаточно исследования только цервикального канала.

4. Учитывая высокую обсеменённость полости матки и цервикального канала условно-патогенной микрофлорой, пациенткам с ЭП рекомендуется проводить антибактериальную терапию с учетом чувствительности инфекционных агентов к антибиотикам. В качестве антибактериального препарата рекомендуется использовать полусинтетической антибиотик группы тетрациклинов широкого спектра действия доксициклина моногидрат (Юнидокс Солютаб®), который назначают по 200 мг в течение 10 дней. Альтернативная схема антибактериальной терапии – азитромицин (Азитрокс®), назначаемый по схеме: прием препарата на 1-7-14-й день по 1 г в сутки (курсовая доза составила 3 г).

В сочетании с приемом антибиотиков рационально назначать приём производного 5-нитроимидазола по 500 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней.

5. С целью ингибирования циклооксигеназы и угнетения синтеза простагландинов одновременно с препаратами первой линии необходимо назначать нестероидное противовоспалительное средство. Рекомендовано использование производного индолуксусной кислоты по 50 мг 2 раза в сутки ректально в течение 10 дней.

6. С целью уменьшения влияния гипоксии как фактора, провоцирующего образование ЭП, после окончания антибактериальной терапии рекомендовано применять препарат, обладающий антиоксидантной активностью, – Мексидол®, который следует принимать по 125 мг 2 раза в сутки в течение 2 месяцев с перерывом в 2 месяца с последующим возобновлением терапии на 2 месяца в указанной дозе.

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. – 2017. – №4. – С. 70–75 (перечень ВАК РФ).
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 (перечень ВАК РФ).
3. Salikhova T.R., Omarov N.S-M., Chercsova A.U., Gadjimuradova S.M., Askerkhanova E.R. Clinico-morphological and immunohistochemical aspect of endometrial polip pathogenesis in postmenopause // Periódico tchê química. – 2017. – Vol. 16. – №.32. – P. 724–731.