ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ ДАГЕСТАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

САЛИХОВА ТАМАРА РУСЛАНОВНА

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ЭНДОМЕТРИАЛЬНЫХ ПОЛИПОВ У ЖЕНЩИН В ПОСТМЕНОПАУЗЕ

14.01.01 – Акушерство и гинекология

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Омаров Наби Султан-Мурадович

Махачкала – 2019 год

ОГЛАВЛЕНИЕ Стр.

ВВЕДЕНИЕ ..…….. 4

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ…… 11

Современные аспекты этипатогенеза, патоморфологии и лечения полипов тела матки в постменопаузе

1.1 Вопросы этипатогенеза полипов тела матки (эндометриальных полипов) в постменопаузе на современном этапе……... 11

1.2 Классификация и структура полипов эндометрия у женщин в постменопаузе…….. 18

1.3 Роль гипоксии и гипоксией индуцированного фактора (HIF) в активации процессов клеточной пролиферации…….. 19

1.4 Современные методы диагностики и принципы лечения эндометриальных полипов в постменопаузе…… 24

Глава 2. МЕТОДОЛОГИЯ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ…….. 28

2.1 Материал исследования…… 28

2.2. Методы исследования…….. 29

2.2.1 Клинические методы исследования……. 29

2.2.2. Инструментальные методы исследования…….. 30

2.2.3 Лабораторные методы исследования……... 33

2.2.4. Схема профилактики рецидива эндометриальных полипов……. 35

2.2.5 Статистическая обработка материала…… 36

Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ……... 38

3.1 Клинико-анамнестическая характеристика пациенток с эндометриальными полипами и с морфологически неизмененном эндометрием в постменопаузе…….. 38

3.2 Клинико − лабораторная и инструментальная характеристика пациенток с эндометриальными полипами и морфологически неизмененным эндометрием в постменопаузе……..... 57

3.3 Микрофлора половых путей и состояние локального

иммунитета полости матки женщин с эндометриальными полипами……..... 63

3.4 Изучение роли гипоксией индуцированного фактора HIF-1α в генезе развития полипов эндометрия в постменопаузе (иммуногистохимические исследования)……. 72

3.5 Оценка эффективности предложенного лечения……... 78

Глава 4. ЗАКЛЮЧЕНИЕ……..... 85

ВЫВОДЫ……. 99

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ……. 101

Алгоритм ведения пациенток с ЭП в постменопаузе…….. 103

Список сокращений и условных обозначений …… 104

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ…… 105

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы и степень разработанности темы исследования

Эндометриальные полипы (ЭП) рассматривают как локальную доброкачественную опухоль, исходящую из базального слоя эндометрия. Наиболее частые изменения в эндометрии постменопаузального периода представлены атрофией в 83,67% и полипами эндометрия в 9,18% случаях [16].

По данным Salim S. et al (2011) частота встречаемости ЭП увеличивается с возрастанием длительности постменопаузального периода и составляет 11,8% [134].

По данным ряда авторов, в постменопаузе малигнизация в полипе встречается в 10%, при этом значительно чаще трансформация отмечается в аденоматозных полипах на фоне гиперплазии эндометрия [15,88,94,112,143].

Однако Хитрых О.В. (2009) было установлено, что в постменопаузе рак в полипах эндометрия может развиваться и на фоне атрофии [65]. Согласно имеющимся данным, активаторами пролиферативной активности эндометрия являются инфекционные агенты и цитокины, факторы роста, маркеры пролиферации, комплекс экстрацеллюлярного матрикса [58,63,77].

Высказано предположение, что дисбаланс между пролиферацией и апоптозом в сторону первого на ограниченном участке является одним из патогенетических факторов, лежащих в основе развития ЭП [51].

По мнению Войташевского К.В. (2015), в развитии гиперпластических процессов, в том числе и ЭП, в постменопаузе играют генетические факторы [14]. В большинстве случаев ЭП в постменопаузе развиваются на фоне атрофии слизистой со значительным обеднением кровотока, подтвержденного доплерометрией, и сопровождаются гипоксией. В свою очередь тканевая гипоксия изменяет функционально-метаболический статус эндометрия и, по мнению ряда авторов (Шешукова Н.А., 2012; Зайдиева Я.З., 2015), [25,79] является оптимальным условием для рецидивирования гиперпластических процессов и опухолевой трансформации эндометрия.

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 [32, 33, 61].

Однако следует согласиться с мнением исследователей, считающих, что ЭП − это полиэтиологическое заболевание, возникновению которого способствует множество различных факторов [49,71].

Таким образом, отсутствие единого мнения об этиопатогенезе ЭП в постменопаузе, высокая частота встречаемости, рецидивирования и вероятность озлокачествления диктуют необходимость дальнейшего изучения данной проблемы.

Цель исследования

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

Задачи исследования

1. Определить клинико-анамнестические 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-1α 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

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 свидетельствует о важной роли хронического воспалительного процесса эндометрия.

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

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

Теоретическая и практическая значимость

Полученные результаты позволили выявить 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, поскольку ген, контролирующий синтез HIF-1, является посредством кодируемого белка активатором целого ряда механизмов канцерогенеза.

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

Методология и методы исследования

Методология диссертационного исследования построена на изучении и обобщении литературных данных отечественных и зарубежных авторов по этиологии и диагностике эндометриальных полипов, а также и лечению эндометриальных, в том числе и рецидивных, полипов без малигнизации их у женщин в постменопаузальном возрасте, оценке степени разработанности и актуальности темы. В соответствии с поставленной целью и задачами был разработан план выполнения всех этапов 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 оставили I – основную группу и II – контрольную группу 30 женщин без ЭП, но представляющие возможность исследования эндометрия в постменопаузе (серозометра, внутриматочные синехии на фоне возрастной атрофии, артефакты при УЗИ, который выявляется при проведении гистероскопии). 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). Математическая обработка данных

проводилась с использованием современных компьютерных технологий. 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 χ2-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.

Положения, выносимые на защиту

1. Комплексный анализ клинико – анамнестических 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-1α в ткани ЭП. Иммуногистохимическое исследование показало наличие HIF1α только в ЭП и отсутствие его в окружающем эндометрии

4. В результате комплексного исследования микробиоты половых путей, с учетом локального иммунитета и гипоксией индуцированного фактора HIF1α, оптимизирована тактика ведения пациентов с ЭП в постменопаузе, представленная в алгоритме ведения.

Степень достоверности результатов

Достоверность научных выводов и положений основана на достаточном по количеству клиническом материале, современных методах исследования и статистической обработке данных. Полученные результаты исследования проанализированы с помощью традиционных методов описательной статистики с использованием вариационного, регрессионного, дисперсионного, системного многофакторного анализа с позиции доказательной медицины.

Апробация результатов

Результаты работы были доложены в виде устного доклада 29.05.2018 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 25.01.2019г

Внедрение результатов исследования

Полученные результаты введены 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 МЗ РФ ФПК и ППС ГБОУ ВО «ДГМУ» Минздрава России.

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 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.

Связь темы диссертации с планом основных научно-исследовательских работ университета

Работа выполнена в рамках комплексной научной темы кафедры акушерства и гинекологии ФПК и ППС ГБОУ ВО ДГМУ Минздрава России. Номер государственной регистрации темы- АААА-А17-117112020014-0.

Соответствие паспорту специальности

Диссертационная работа соответствует паспорту специальности 14.01.01 – «Акушерство и гинекология» по области:

1. Изучение эпидемиологии, этиологии, патогенеза гинекологических заболеваний.

Публикация результатов работы

По теме диссертации опубликованы 3 научные работы, из них 2 статьи в журналах, рецензируемых ВАК, 1 статья, рецензируемая SCOPUS.

Объем и структура диссертации

Диссертационная работа изложена на 125 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, 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.

ГЛАВА 1.

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ
СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ЭТИПАТОГЕНЕЗА, ПАТОМОРФОЛОГИИ И ЛЕЧЕНИЯ ПОЛИПОВ ТЕЛА МАТКИ В ПОСТМЕНОПАУЗЕ

1.1 Вопросы этипатогенеза полипов тела матки (эндометриальных полипов) в постменопаузе на современном этапе.

В настоящее время многие страны мира стоят перед серьезной социальной и медицинской проблемой – неуклонный рост доли населения старшего возраста, обусловленной увеличением продолжительности жизни. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) и Организации объединенных наций (ООН) к пожилому относится население в возрасте от 60 до 74 лет, к старому − от 75 до 89 лет и к долгожителям - после 90 лет. Продолжительность жизни женщин после 50 лет варьирует от 27 до 32 лет. Если в 1990 году в менопаузе находилось 467 миллионов женщин, то к 2030 году их будет уже 1,2 миллиарда. По данным ВОЗ, на данный момент средняя продолжительность жизни женщин балансирует на уровне 77 - 82 лет, и около трети жизни, а то и больше проходит в периоде постменопаузы [44, 67,72,74].

Постменопауза ─ это период жизни женщины, наступающий через год после прекращения менструаций, связанный со старением в органах и системах, характеризующийся атрофическими изменениями в репродуктивной системе, обусловленными истощением эстрогенной функции яичников [55, 65].

Срок наступления менопаузы устанавливается ретроспективно через год после последней менструации, что определено на основании клинических и эпидемиологических наблюдений. В европейской этнической группе средний возраст наступления менопаузы составляет 50-51 год. Однако данный срок достаточно индивидуален и зависит от наследственности, образа жизни, культурных факторов, наличия и уровня компенсации различных

эндокринологических заболеваний [54,74]. С постменопаузой, являющейся физиологическим состоянием, связаны развивающиеся изменения во многих органах и системах, в частности со стороны слизистой матки, в виде развития пролиферативных процессов [25,52,65,84, 87,145].

В структуре гинекологической заболеваемости женщин постменопаузального возраста наиболее часто встречаются патологические процессы в эндометрии [127].

Истинная частота встречаемости патологии эндометрия неизвестна, так как, например, такие процессы как эндометриальные полипы (ЭП), могут длительное время существовать бессимптомно. Поэтому данные о распространенности этой внутриматочной патологии колеблются в широких пределах и составляют от 7,8% до 34,9%, в зависимости от типа полипа, его размеров и используемых диагностических возможностей [90, 98].

Внимание к проблеме пролиферативных процессов эндометрия не ослабевает в связи с риском малигнизации и увеличением роста заболеваемости раком эндометрия (РЭ) во всех экономически развитых странах [75]. По данным ряда исследователей атипическая трансформация в полипе отмечена в 23% случаев, а малигнизация достигает 13% [41, 80, 81, 92, 100, 143].

По данным Salim S. et al (2011) распространенность ЭП увеличивается с возрастом, и наибольшая частота отмечена у женщин в постменопаузе (11,8%), по сравнению с пациентками пременопаузального периода (5,8%) [134].

Противоречивые статистические данные мы встретили в отношении сочетанной патологии эндо- и миометрия. Сочетание гиперпластических процессов эндометрия (ГПЭ) и миомы матки, по данным различных авторов, колеблются от 42% до 80% [31].

Несмотря на большое количество исследований отечественных и зарубежных авторов, посвященных изучению внутриматочной патологии, этиопатогенез этих патологических состояний до настоящего времени окончательно не изучен [18,48].

На сегодняшний день существует несколько различных теорий патогенеза патологии эндометрия.

Причинами возникновения доброкачественных пролиферативных процессов эндометрия в постменопаузе являются различные возрастные аспекты женского организма, характеризующиеся гетерогенной природой, что может проявляться как на уровне факторов риска, так и патогенеза. При этом эндокринные аспекты составляют важную, но всего лишь часть общей картины и взаимодействуют с комплексом молекулярно-генетических и иных факторов. Данный факт важно учитывать при определении особенностей формирования групп риска и путей профилактики данной патологии.

Важной этиологической ролью в возникновении пролиферативных процессов в эндометрии в период постменопаузы являются эстрогены, в частности эстрон [12]. Влияние эстрогенов и гиперэстрогенизации имеет важное значение в патогенезе ГПЭ, подтверждением чего является повышение частоты обнаружения этого заболевания у женщин постменопаузального возраста, длительное время принимавших менопаузальную гормональную терапию (МГТ) эстрогенсодержащими препаратами (монотерапия, комбинированные препараты) [11]. Наряду с более или менее значимыми внешними источниками эстрогенизации, продукция эстрогенов в организме как потенциальный маркер риска развития патологии эндометрия привлекает к себе еще большее внимание в периоде постменопаузы, особенно его внегонадный синтез [23]. При внегонадном синтезе эстрогенов может быть выделен периферический и локальный (внутриопухолевый) компонент. Первый обеспечивается, в основном, жировой тканью, интенсивность биосинтеза (ароматизации) эстрогенов при этом прямо пропорциональна объему жировой ткани [10].

Интересно отметить, что кроме активации эстрогенэмии, у женщин с избыточной массой тела (в том числе, и у части больных ГПЭ) ряд исследователей отмечали снижение уровня в крови глобулина, связывающего половые гормоны (ПГСГ) и, как следствие, возрастание фракции свободного тестостерона и эстрадиола [75, 78, 153].

Установлено, что содержание эстрадиола и ПГСГ у женщин с нормальной или сниженной массой тела на 27–43% ниже. Изучение чувствительности рецепторов эндометрия к яичниковым гормонам показало, что в эндометрии здоровых женщин содержание рецепторов эстрадиола достоверно ниже, чем при железисто-кистозной гиперплазии [24, 46]. Этот факт подтверждает нейроэндокринно-обменную теорию патогенеза внутриматочных патологических процессов.

До настоящего времени считается обоснованной и актуальной концепция Я.В. Бохмана (2002) о двух патогенетических вариантах гиперпластических процессов эндометрия. Первый вариант (гормонозависимый, традиционный) встречается в 60-70%, характеризуется возникновением пролиферативных процессов эндометрия (ППЭ) на фоне хронической гиперэстрогении в сочетании с эндокринно-обменными нарушениями. Второй вариант (гормононезависимый, автономный) встречается в 30–40% и развивается на фоне атрофических изменений в эндометрии и яичниках при отсутствии эндокринно-обменных нарушений. Определенную роль в патогенезе гиперплазии эндометрия играют ожирение и гипергликемия [12, 75, 78, 116]. Так, Plataniotis G. et al. (2010), Burbos N. et al. (2010), изучив эпидемиологию ППЭ и проведя анализ анамнестических данных пациенток, отметили у них наличие таких факторов риска, как сахарный диабет, ожирение и гипертоническая болезнь [128]. Данными учеными был предложен алгоритм исследования пациенток на основании их фенотипических и характерологических особенностей (The Norwich DEFAB risk assessment tool) для определения риска развития аденокарциномы эндометрия [83]. На вышеописанные факторы риска развития внутриматочных патологических процессов указывают и другие исследователи, изучавшие молекулярно-биологические основы эндометриальной карциномы [53, 78].

В периоде постменопаузы наибольшее значение имеют органические изменения в яичниках, приводящие к хронической гиперэстрогении, такие как текоматоз яичников и эстрогенпродуцирующие опухоли яичников [8]. Важным механизмом в патогенезе пролиферативных процессов эндометрия в постменопаузе являются изменения в метаболизме эндогенных половых

стероидов при различных экстрагенитальных заболеваниях (метаболический синдром, патология гепатобилиарной системы и щитовидной железы, аденома надпочечников и др.) [44, 53, 64]. Скачков Н.Н. и соавт. (2010) указывают на взаимосвязь доброкачественной патологии эндометрия с гиперинсулинемией и инсулинорезистентностью. Это связано с тем, что инсулин стимулирует продукцию андрогенов, под воздействием инсулиноподобного фактора роста-1, вызывая гиперплазию тека-клеток яичников и, как следствие, гиперэстрогению. Поэтому в комплексном лечении гиперпластических процессов эндометрия у больных с метаболическим синдромом предлагается использовать антидиабетические бигуаниды [53].

Однако существующие данные исследований о возможности развития ППЭ на фоне отсутствия гормональных нарушений свидетельствуют в пользу наличия иных механизмов формирования патологии эндометрия, связанных с локальным нарушением регуляции клеточной пролиферации и местными изменениями тканевого обмена [70].

Факторами, приводящими к активации пролиферативной активности эндометрия, помимо эстрогенов, являются и, так называемые, маркеры пролиферативной активности [6]. На основании многочисленных исследований доказано, что индекс пролиферации в самых разных опухолях является фактором, определяющим вероятность возникновения рецидива опухолевого процесса. Экспрессия белка Ki-67 наиболее точно позволяет определить пролиферирующие клетки, находящиеся во всех фазах (Gl, S, G2 и M) клеточного цикла, кроме фазы GO (этот белок быстро разрушается в начале фазы GO). Многими исследователями показана прямая корреляционная связь уровня экспрессии Ki-67 и митотической активностью клеток, а также других маркеров пролиферативной активности.

Известно, что большинство патологических процессов сопровождаются активацией процессов ангиогенеза. Важным звеном в патогенезе доброкачественной патологии эндометрия является процесс ангиогенеза, который в опухолевой ткани происходит на фоне изменений в экстрацеллюлярном

матриксе в условиях нарушений межклеточных и паренхиматозно-стромальных взаимоотношений. Опухолевые ангиогенные факторы представлены множеством факторов роста, среди которых наиболее изученными являются: инсулиноподобный фактор роста (IGF), эпидермальный фактор роста (EGF), трансформирующий фактор роста (TGF) и сосудисто-эндотелиальный фактор (VEGF) [71]. Белок EGF, который обладает выраженной митогенной активностью в различных типах клеток, является одним из медиаторов эстрогенов и мощным стимулятором клеточной пролиферации. Он обнаружен в клетках гранулезы, стромальных клетках эндометрия, молочных железах и других тканях, где может вызвать онкогенной эффект [4].

Одним из важнейших факторов роста, регулирующих процессы новообразования сосудов при ГЭ и росте опухолей, признается VEGF [106]. У всех больных с ГЭ наблюдается повышенное содержание в сыворотке крови как VEGF, так и эндостатина [140]. У здоровых женщин в постменопаузе и у больных с гиперплазией эндометрия (ГЭ) и аденокарциномой эндометрия I–II стадий показатель соотношения VEGF/эндостатин колеблется от 0,9 до 0,97, т.е. соотношение активаторов и ингибиторов приблизительно составляет 1:1. При раке эндометрия их соотношение уже составляет 1,22–1,37, что указывает на рост проангиогенных маркеров.

Многочисленные исследования демонстрируют, что пролиферативные процессы в эндометрии возникают на фоне прогрессирующего снижения способности клеток к апоптозу. Доказано, что чем больше выражена степень гиперплазии, тем значительнее снижение экспрессии маркеров апоптоза [58, 104, 141].

Резистентность клеток к апоптозу является характерной чертой неопластических изменений эндометрия. Учитывая, что воспалительные заболевания, внутриматочные вмешательства достаточно часто встречаются у пациенток с патологией эндометрия, нельзя игнорировать их роль в генезе ГПЭ [14, 29].

Травма эндометрия может приводить к ослаблению местных защитных факторов, в том числе местной иммунной системы [26].

В ответ на внедрение инфекционного агента или повреждение эндометрия нарушаются метаболические процессы в ткани эндометрия, которые в дальнейшем приводят к развитию гипоксии и активации провоспалительных реакций. Изменение синтеза и баланса цитокинов не только прямо или опосредованно влияет на процессы пролиферации клеток и их запрограммированной гибели, но и может стать причиной нарушения иммунопоэза.

В последнее время многие исследователи уделяют внимание изучению локальных подсистем иммунитета, а имеющаяся на сегодняшний день информация о функционировании и регуляции местной иммунной системы слизистых гениталий в норме и патологии, ее участии и роли в механизмах резистентности, активации инфекционного процесса, саногенеза, повреждения и репарации тканей разноречива [47].

Ряд исследователей в своих работах указывают на выраженные дисфункциональные изменения местной иммунной системы слизистой матки во всех случаях при ГЭ и ЭП [42, 56, 108].

Активация локальных иммунных механизмов отмечается также в эндометрии при хроническом воспалительном процессе. Хроническая микробная инвазия вызывает в эндометрии выраженный клеточный дисбаланс: увеличение содержания киллеров (CD56+, CD16+), снижение Т-супрессоров (CD8+), изменение соотношения между провоспалительными (IL-1, IL-6,IFN-γ) и регуляторными (IL-4, IL-10) цитокинами, повышение HLA-DR+. Повышение уровня IL-1 и IL-6 через синтез стероидной сульфатазы влияет на биологическую активность эстрогенов в эндометрии, что вызывает нарушение пролиферации и нормальной циклической трансформации ткани. В этой связи хронический эндометрит может считаться одним из этиопатогенетических факторов развития ГЭ [39, 62].

1.2. Классификация и структура полипов эндометрия у женщин в постменопаузе

До настоящего времени не существует единой классификации гиперпластических процессов эндометрия из-за отсутствия объективных морфологических критериев для верификации различных форм, но наиболее широко используется классификация ВОЗ, принятая в 1994 г., и классификация Международного общества патологов (2003) [20, 45, 69].

Согласно данным классификациям с учетом степени структурных изменений эндометрия, наличия или отсутствия клеточной атипии гиперплазия эндометрия делится на 4 категории: простую и сложную без атипии, а также на простую и сложную гиперплазию с атипией. Полипы эндометрия рассматриваются как опухолевидные образования эндометрия и выносятся за рамки данной классификации [25, 48]. Эндометриальные полипы представляют собой локализованную доброкачественную опухоль, исходящую из базального слоя эндометрия. Согласно определению экспертов ВОЗ, они выделены одной позицией в рубрике «эпителиальные опухоли и связанные поражения» [66].

Результаты многочисленных исследований рассматривают эту патологию как неоднородную в патоморфологическом отношении группу. В соответствии с различиями в морфологическом строении выделяют следующие формы полипов: железистые (стромальный компонент выражен слабо), железисто-фиброзные (состоят из соединительно-тканной стромы и желез), фиброзные (желез мало или они отсутствуют, соединительно-тканные образования нередко коллагенизированы). При интенсивной пролиферации желез полипы приобретают характер аденоматозных [55].

В последние годы обсуждается новая диагностическая система – классификация интраэпителиальных неоплазий эндометрия (EIN – Endometrial intraepithelial neoplasia), а также классификация пролиферативных изменений в эндометрии Европейской рабочей группы (EWG), расширяющие диагностические возможности морфологов и практикующих врачей [113, 125, 152].

В период постменопаузы на долю ЭП приходится от 39,2 до 64,8% всех видов внутриматочной патологии [17, 27, 126].

Преобладающим морфологическим вариантом ЭП являются железисто-фиброзные (69%) и аденомиоматозные (16%) полипы. Реже встречаются железистые (7%), фиброзные (5%), аденоматозные (0,9%) и полипы с малигнизацией (по данным разных авторов от 0,9% до 13%) [49, 100, 107, 114, 135]. При этом, в постменопаузе в большинстве обнаруженных полипов эндометрия эпителий желез является нефункционирующим [5].

1.3. Роль гипоксии и гипоксией индуцированного фактора (HIF) в активации процессов клеточной пролиферации.

Эндотелиальные клетки выполняют роль «первичных датчиков» для гипоксического стресса. Их состояние характеризует не только некоторые физиологические процессы, но и различные патологические состояния и болезни, такие как рак, ишемические расстройства, хроническое воспаление, и атеросклероз. Адаптационная реакция эндотелиальных клеток к гипоксии включает в себя сложный скоординированный ответ, затрагивающий множественные аспекты клеточной биологии эндотелия [148].

Гипоксия является главной движущей силой для неоваскуляризации посредством модуляции каскада генов и белков, которые способствуют эндотелиальной клеточной пролиферации и прорастанию [97, 130, 136, 146].

Кроме того, гипоксия является триггером выживаемости клеток, активирует процессы репарации ДНК, усиливает поглощение глюкозы и обмен веществ, изменяет тонус сосудов и коагулянтную функцию, модулирует эндотелиальную проницаемость и адгезионные свойства клеток, а также способствует ремоделированию внеклеточного матрикса (ECM) [28, 91, 118, 138].

В настоящее время хорошо изучены ответные реакции на гипоксию в тканях, клетках и на молекулярном уровне. Однако механизмы, определяющие регуляцию концентрации кислорода в организме, остаются неизвестными. Также остаются недостаточно изученными чувствительные к гипоксии молекулы и

механизмы взаимодействия между сенсорами и эффекторами, в особенности в эндометриальной ткани [117]. Как уже было ранее отмечено, одним из важнейших факторов роста, регулирующих процессы новообразования сосудов при ГПЭ и росте опухолей, признается VEGF [106].

Наиболее изученным фактором, влияющим на выработку вазоэндотелиального фактора роста (VEGF), является гипоксия. Одним из активаторов VEGF является белковый гипоксией-индуцированный фактор-1α (HIF-1α) [95, 129].

HIF-1 играет важнейшую роль в становлении гомеостаза, индуцируя транскрипцию ключевых генов, таких как сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF) и эритропоэтин. HIF-1β экспрессируется постоянно, в то время как экспрессия HIF-1α зависит от концентрации кислорода в клетке [38].

Bos R. et al (2010), Isobe T. et al (2013) изучили роль экспрессии VEGF, HIF-1α в связи с плотностью сосудов в солидных опухолях [82, 102]. До открытия HIF считалось, что VEGF самостоятельно функционирует в качестве индуцированного гипоксией ангиогенного фактора, определяя при этом уровень РНК [144].

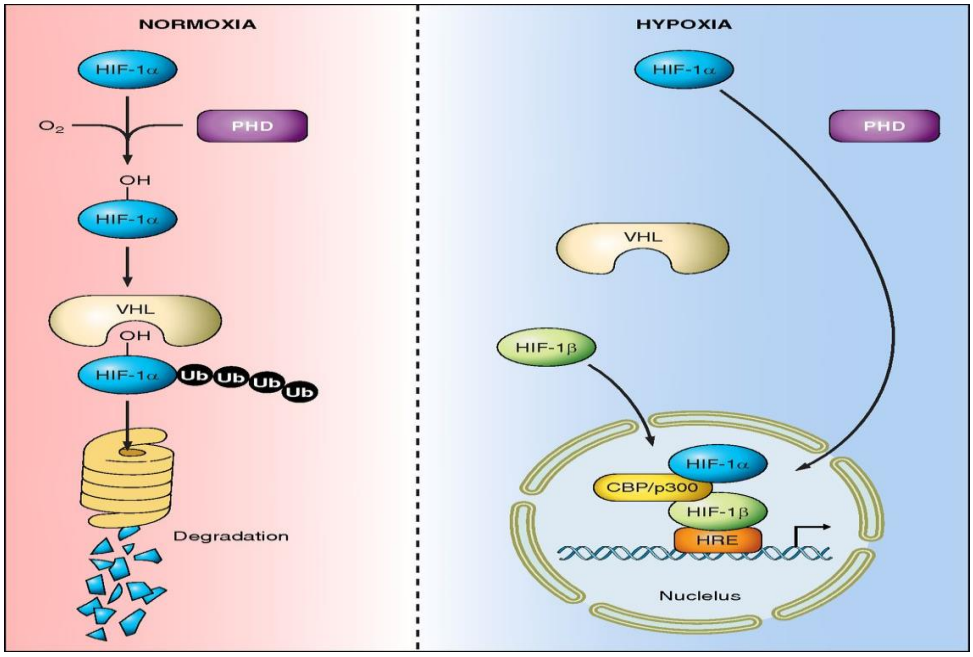


Рисунок 1. **Схематическое изображение регуляции HIF-1α.**

В нормоксических условиях белки пролилгидроксилазного домена (PHD) используют молекулярный кислород в качестве субстрата для гидроксилата HIF-1α. После гидроксилирования HIF-1 связывает белок Hippel-Lindau (VHL) и становится

полиубиквитилированным (Ub) и нацелен на протеосомную деградацию. Элемент ответа на гипоксию (HRE) [123].

На сегодняшний момент HIF является уникальным и универсальным фактором, ответственным за глобальную регуляцию кислородного гомеостаза [96] (рис.1) [142]. Известна роль HIF в воспалительном ответе и иммунной защите.

HIF-1α является субъединицей гетеродимерного белка HIF-1, бета-субъединица которого экспрессируется постоянно, альфа же субъединица регулируется кислородом. В состоянии гипоксии белковая молекула HIF-1α не гидроксилируется, остается стабильной и накапливается. Субъединицы HIF-1 α и HIF-1β объединяются. Образовавшийся в результате этого транскрипционный белок HIF-1 в ядре клетки связывается с особыми последовательностями ДНК в генах, экспрессия которых индуцируется гипоксией [137]. Известно, что увеличение уровня HIF-1α приводит к повышению экспрессии генов, которые обеспечивают адаптацию клетки к гипоксии и стимулируют эритропоэз (гены эритропоэтина), ангиогенез (ген фактора роста эндотелия сосудов VEGF), ферменты гликолиза (ген альдолазы, лактатдегидрогеназы, фосфофруктокиназы, пируваткиназы и пр.). Кроме того, HIF-1 регулирует экспрессию генов, участвующих в обмене железа, регуляции сосудистого тонуса, клеточной пролиферации, апоптоза, липогенеза, формировании каротидных клубочков, развитии В-лимфоцитов и др. [40, 139, 154].

HIF индуцирует адаптивный феномен клетки в ответ на гипоксию. Однако при раке HIF способствует выживанию, росту и химиотерапевтической устойчивости опухолевых клеток [93].

Индуцированный гипоксией фактор-1 (HIF-1α) является основным медиатором клеточного ответа на гипоксию [130]. HIF-1α контролирует многие аспекты эндотелиального поведения, включая пролиферацию клеток, хемотаксис, проникновение ECM и заживление ран, а также играет важную роль в патогенезе малигнизации [148].

Экспрессия HIF-1α является общим признаком опухолей человека. Zhong H и соавторы (1999) иммуногистохимически определили экспрессию HIF-1α в 179 образцах опухолей человека и установили, что он гиперэкспрессируется в 13 из 19 типов опухолей. Они включают опухоли толстого кишечника, молочной железы, легкого, кожи, яичника, поджелудочной, предстательной железы, почки и желудка [155]. Окрашивание HIF-1α было выявлено в ткани при предопухолевых заболеваниях, таких как аденома толстого кишечника, протоковая карцинома молочной железы in situ и внутриэпителиальная гиперплазия предстательной железы. В то же время в большинстве доброкачественных опухолей не выявлена экспрессии HIF-1α, хотя слабая экспрессия выявлена в ряде тканей, таких как клетки кортикального слоя надпочечников, ацинарные клетки поджелудочной железы. Локализация экспрессии HIF-1α в злокачественной ткани предпочтительно внутриядерная.

В настоящее время известно, что особенность роста, развития и метастазирования злокачественных опухолей определяются ростовыми и транскрипционными факторами, среди которых одними из наиболее значимых являются активируемый гипоксией транскрипционный фактор (HIF-1), HIF-индуцируемые инсулиноподобные факторы роста (IGF) и фактор роста эндотелия сосудов (VEGF). В настоящее время сформировано понятие об IGF-системе, в которую входят IGF-I и IGF-II, рецептор IGF первого типа, а также 6 белков, связывающих инсулиноподобные факторы роста (IGFBPs). Все компоненты IGF-системы продуцируются стромальными клетками нормального, гиперплазированного и малигнизированного эндометрия, а также рядом опухолей эпителиального происхождения [13, 119].

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 противоопухолевых средств при молекулярно-направленной терапии, но и профилактических направлений [57]. Полученные данные свидетельствуют о

возможности использования ингибиторов протеасом в таргетной терапии рака эндометрия.

Необходимы дальнейшие исследования протеасомной системы в контексте прогрессии и клинического течения рака эндометрия для выяснения ее возможной роли в метастазировании злокачественных опухолей и использовании для поиска новых маркеров прогноза течения заболевания.

В проведенном исследовании Al-Sharaky DR и соавт. (2016) было выявлено повышение экспрессии HIF-1α в эпителиальных клетках эндометриальной карциномы, причем наибольшая концентрация его отмечена в зонах некроза [77].

Рядом авторов доказано, что ангиогенез гинекологического рака регулируется вазоэндотелиальным фактором роста (VEGF), таргетным геном HIF-1a [132]. Опухоли, произошедшие из клеток, не имеющие HIF-1α или HIF-1ß, по сравнению с родительскими клетками, имеют низкий уровень васкуляризации [110]. Изменить уровень HIF-1α можно влиянием на его метаболизм. Разработаны механизмы стабилизации (снижения активности) фактора HIF-1α путем фармакологической регуляции скорости его синтеза и/или распада [137].

Исследования показали, что полиморфизм гена HIF, ответственного за синтез HIF-1α белка, характерен для различных видов рака [99]. Авторы уверены в том, что понимание роли HIF-1α в развитии эндометриального рака сможет привести к ранней диагностике предраковых состояний, особенно у пациенток с высокой онкологической настороженностью, соответствующей профилактике, а также планированию рациональной таргетной терапии [103].

Повышение резистентности организма к состояниям гипоксии и ишемии является актуальной задачей клинической медицины. Это обусловлено тем, что данные процессы в той или иной мере инициируют развитие и сопутствуют течению многих заболеваний, а также развиваются в результате воздействия на организм различных экстремальных факторов [22].

1.4. Современные методы диагностики и принципы лечения эндометриальных полипов в постменопаузе

Как мы уже отмечали, ЭП в постменопаузе в 87% случаях не проявляют себя клинически. Большинство ЭП диагностируется во время проведения профилактических осмотров при УЗИ скрининге [21, 73, 86, 98, 133, 134].

При данном исследовании четко определяется наличие в полости матки гипер- или изоэхогенных включений, имеющих различную локализацию и размеры. Примеры УЗИ диагностики ЭП в постменопаузе преставлены на рисунке 2.

Пациентки с диагностированными полипами в дальнейшем подвергаются обязательной процедуре гистероскопии, полипэктомии, раздельному выскабливанию слизистой матки. Во время проведения гистероскопии визуализируется полип, оценивается характер полипа, его поверхность, размеры, локализация. Полип во время манипуляции должен быть удален полностью.

На рисунке 3.а представлен необходимый для гистерорезектоскопии набор резектоскопов. На рисунке 3.б изображен пример гистероскопической картины эндометриального полипа у пациенток в постменопаузе, удаление путем резектоскопии.

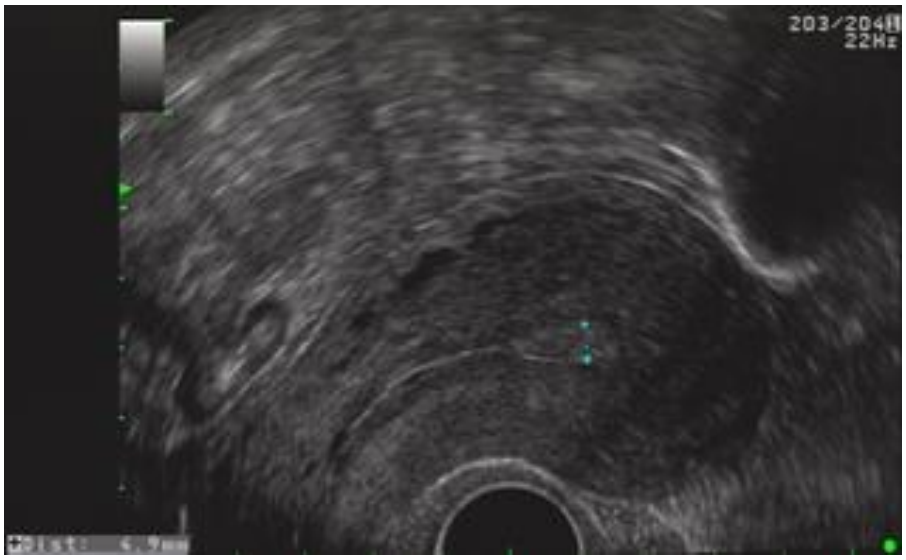


Рисунок 2. Трансвагинальное ультразвуковое исследование. Атрофичный тонкий эндометрий. Признаки полипа в дне полости матки.

На рисунке 3в представлен эндометриальный полип в дне матки у той же пациентки, который стал возможен осмотру после удаления предыдущего.

Рисунок 3а Набор резектоскопов диаметром от 4,3 до 9,7 мм [131].

Рисунок 3б Резектоскопия эндометриалного полипа в постменопаузе [131].

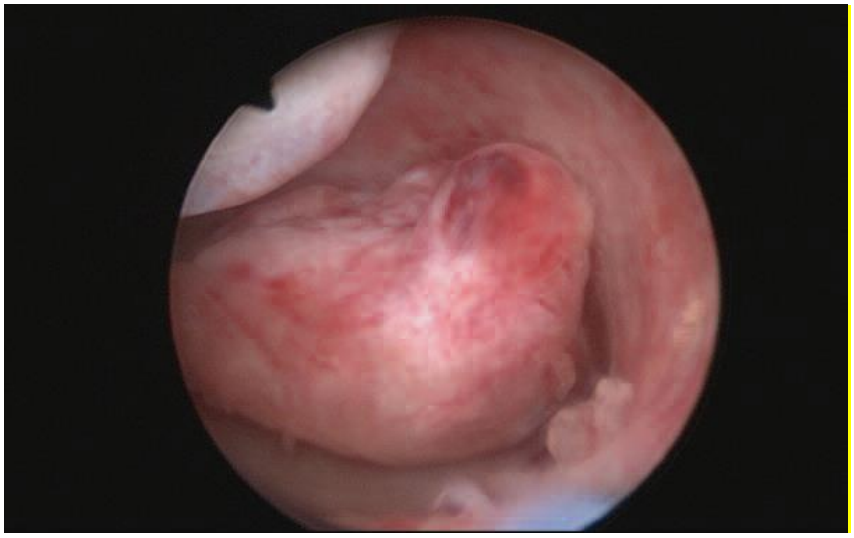


Рисунок 3в Эндометриальный полип в дне матки, постменопауза [131].

Гистероскопия является точным визуальным методом диагностики внутриматочной патологии, а также позволяет произвести контроль состояния полости матки после проведенной процедуры выскабливания, резектоскопии, в особенности рецидивных форм ЭП [87, 89, 115]. Патоморфологическое исследование является неотъемлемой процедурой в этапе лечения ЭП. С этим исследованием связаны дальнейшие действия врача по отношению к пациентке с данным заболеванием. Кроме перечисленных рутинных и хорошо отработанных методик лечения ЭП в постменопаузе, имеется целый арсенал более углубленных современных исследований, направленных на определение степени риска озлокачествления полипа, более углубленное исследование окружающего полип интактного эндометрия. Так, по мнению О.В. Лысенко (2014), вследствие того, что концентрация VEGF как индуктора ангиогенеза, достоверно повышена на локальном уровне (аспират из полости матки) при гиперплазии, полипах, раке эндометрия в сравнении со здоровыми женщинами, определение VEGF в аспирате, соскобе из полости матки может стать значимым прогностическим признаком гиперпластических процессов и полипов эндометрия [30]. По мнению ряда исследователей экспрессия, белка Ki-67 наиболее точно позволяет определить пролиферирующие клетки, находящиеся во всех фазах (Gl, S, G2 и M)

клеточного цикла. Многими исследователями показана прямая корреляционная связь уровня экспрессии Ki-67 и митотической активностью клеток, а также других маркеров пролиферативной активности [52].

Таким образом, определение экспрессии VEGF и Ki-67 для оценки активности процессов пролиферации в полипах и эндометрии в постменопаузе, является ценным дополнением в разработке индивидуальной программы лечения ЭП в постменопаузе.

Традиционно для лечения ЭП использовали гормонотерапию (тамоксифен) но у пациенток изучаемой возрастной категории этот метод лечения ограничен высокой частотой коморбидной патологии. Радикальным методом лечения ЭП в постменопаузе, в частности – рецидивирующих ЭП, является гистерэктомия. Гистерорезектоскопическая аблация эндометрия позволяет лечить ПЭ без приема тамоксифена и является альтернативой гормонотерапии и радикальному хирургическому вмешательств и является более безопасностной по сравнению с резекционными технологиями (гистерорезектоскопия, РДВ) у пациенток с атрофией эндометрия и стенок матки в постменопаузе [24; 46]. Но поиск новых эффективных методов лечения патологии эндометрия у пациенток пожилого возраста продолжается.

ГЛАВА 2.
МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1. Материалы исследования.

Нами было обследовано 120 женщин в постменопаузе. Из них: 90 пациенток с эндометриальными полипами составили I – основную группу и 30 женщин с морфологически неизмененным эндометрием в постменопаузе – II контрольную группу. Пациентки контрольной группы находились на лечении в гинекологических отделениях с заболеваниями, не связанными с патологией эндометрия.

Критериями включения в исследование явились пациентки:

– в постменопаузальном возрастном периоде с эндометриальными, в том числе и рецидивными полипами без малигнизации;

– пациентки без ЭП, но представляющие возможность исследования эндометрия в постменопаузе (серозометра, внутриматочные синехии на фоне возрастной атрофии, артефакты при УЗИ, который выявляется при проведении гистероскопии).

Ультразвуковыми критериями ЭП считали наличие в полости матки округлой или овальной формы, как правило с ровными контурами, неоднородной структуры, различной эхогенности.

Критериями исключения из исследования явились пациентки:

– имевшие в анамнезе или в настоящее время онкологические и пограничные заболевания любой органной принадлежности.

Все пациентки, включенные в исследование, давали согласие на участие в этом исследовани, которое было одобрено этическим комитетом ГБОУ ВО «ДГМУ» Минздрава России.

Диагноз ЭП был поставлен на основании данных УЗИ (ультразвукового исследования) органов малого таза, гистероскопии, раздельного диагностического выскабливания слизистой матки и гистологического исследования соскобов.

2.2. Методы исследования

2.2.1. Клинические методы исследования

Клинические методы исследования включали: анализ жалоб пациенток, перенесенных и сопутствующих гинекологических и экстрагенитальных заболеваний, состояние менструальной, половой и репродуктивной функций.

Общее объективное исследование состояло из общего осмотра (характер телосложения и масса тела), состояния сердечно-сосудистой, дыхательной, пищеварительной и мочевыделительной систем.

При гинекологическом осмотре оценивали состояние наружных половых органов и влагалища, наличие пролапса тазовых органов. При осмотре при помощи зеркал определяли окраску слизистой влагалища и шейки матки; наличие атрофических изменений влагалища; характер выделений; величину, форму и наличие патологии влагалищной части шейки матки.

При двуручном влагалищно-абдоминальном исследовании определяли размер, консистенцию шейки матки, положение, форму, консистенцию и величину тела матки; состояние придатков матки; наличие спаечного процесса и болезненности при исследовании органов малого таза.

2.2.2. Инструментальные методы исследования

Ультразвуковое исследование

Для ультразвуковое исследование (УЗИ) органов малого таза использовали аппарат Aloka SSD-280 (Япония) с трансабдоминальным и трансвагинальным датчиками с частотой 3,5 и 5 МГц..

При УЗ-сканировании определяли размеры и контуры матки, структуру миометрия (не изменен − однородный, неоднородный), наличие миоматозных узлов и их локализация, изучение состояния эндометрия. Оценивали его эхогенность, структуру, толщину эндометрия, однородность его структуры, наличие кистозных включений. Ультразвуковыми критериями ЭП считали наличие в полости матки округлой или овальной формы гиперэхогенного

включения, как правило с ровными контурами, неоднородной структуры, различной эхогенности. Иногда в визуализируемых образованиях (полипах) наблюдались единичные или множественные включения. При УЗИ органов малого таза и увеличением толщина эндометрия более 0.4 см в периоде постменопаузы, либо его неоднородности была заподозрена ГЭ.

Оценку полученных данных проводили с учетом возрастных данных, характерных для периода постменопаузы.

Увеличение М-эхо за счет скопления жидкости в результате сужения (заращения) цервикального канала и препятствия оттоку содержимого из полости матки − анэхогенная полость на фоне атрофичного эндометрия − мы не оценивали как патологию эндометрия.

При визуализации яичников, оценивали их состояние При невозможности четкой визуализации яичников из-за возрастной атрофии производили оценку их области.

Цитологическое исследование

Цитологическое исследование заключалось в анализе материала, собранного из цервикального канала, переходной зоны и эктоцервикса. с окраской мазков по Папаниколау. При микроскопии учитывались следующие признаки: количество клеток плоского эпителия и дискариоза в этих клетках, наличие и состояние клеток цилиндрического эпителия, разновидность и количество флоры, а также элементов воспаления. Отмечалось наличие койлоцитов.

Диагностическая гистероскопия

Гистероскопию проводили с помощью эндоскопической аппаратуры фирмы «Karl Storz» (Германия). Использовали жесткий гистероскоп, состоящий из оптической системы и тубуса с каналом для введения инструментов и каналом для орошения и аспирации жидкости. Исследование осуществляли под внутривенным наркозом. Расширение канала шейки матки проводили расширителями Гегара до №9. Для расширения полости матки и возможности обзора эндометрия использовался стерильный физиологический раствор. При эндоскопическом исследовании матки оценивали состояние цервикального

канала, слизистой полости матки, наличие патологических образований эндометрия. Удаление ЭП выполняли захватом и отсечением полипа хирургическими ножницами (внутриматочная хирургия); при полипе на широком основании, толстой ножке и размером более 10 мм, а также в труднодоступных местах, удаление его проводили методом гистерорезектоскопии.

Всем пациенткам выполняли раздельное выскабливание слизистой цервикального канала и стенок полости матки, после чего следовало выполнение контрольной гистероскопии.

Патоморфологическое исследование эндометрия

Заключительный этап диагностики осуществляли путем морфологического, а также, у части больных иммуногистохимического исследования соскоба слизистой матки. Гистологическое исследование полипов эндометрия проводили после предварительной фиксации кусочков ткани в 10.0% растворе формалина, после чего исследуемый материал заливали в парафин.

Для иммуногистохимического окрашивания использовали срезы толщиной 4 мкм, смонтированные на позитивно заряженные стекла. В качестве первичных антител применяли моноклональные антитела к HIF1α: разведение 1:100 (Abbiotec, США 1:100). Буфер для разведения: Dako Antibody Diluent S0809. Демаскировка антигенов (HIER): BOND Epitope Retrieval Solution 2–20 мин. Для метки вторичных антител использовали систему детекции: Bond Polymer Refine Detection − стандартный протокол, зашитый в иммуностейнер. Иммуностейнер: BOND III. Затем стекла проводили по батарее из дистиллированной воды, 70% спирта, 80% спирта, 2-х 95% спиртов, 2-х абсолютных спиртов и 3-х ксилолов. После чего срезы заключали в синтетическую среду, используя покровные стекла. Ставились положительные и отрицательные контрольные реакции. Отрицательный контроль был представлен срезами, которые подвергали стандартной процедуре иммуногистохимии, но без добавления первичных антител. Положительный контроль для каждого антитела выбирали в соответствии со спецификациями от фирмы производителя. Исследование было проведено в лаборатории патологоанатомического отделения Московской

Городской Онкологической больницы № 62 – ГБУЗ «МГОБ №62 ДЗМ» (Главный врач: Каннер Д.Ю., Зав. отделением Савелов Н.А.).

2.2.3 Лабораторные методы исследования

Комплексное клинико-лабораторное обследование

Клинико-лабораторное обследование включало общеклинические методы исследования: клинический анализ крови, общий анализ мочи, определение группы крови, резус-принадлежности, госпитальный комплекс и показатели гемостазиограммы, ряд основных биохимических показателей крови.

Бактериоскопическое исследование. При исследовании состояния вагинального микробиоценоза использовали методику окрашивания вагинальных мазков по Граму с последующей микроскопией с иммерсией х 900. Мазки оценивали по: количеству вагинального эпителия; наличие лейкоцитарной реакции; состав вагинальной микрофлоры

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.

Микробиологическое исследование слизистых цервикального канала и полости матки.

Исследование включало изучение микробиоценоза цервикального канала и полости матки у женщин с ЭП и у женщин с морфологически неизмененным эндометрием в постменопаузе.

Для исследования микрофлоры цервикального канала и полости матки полученный материал (содержимое зондов) тщательно суспендировали в пробирках с предварительно редуцированным бульоном Шедлера в соотношении 1:10 и проводили десятикратные серийные разведения до конечной концентрации 10^{-9}.

Исследуемый материал из соответствующих разведений в количестве 20 мкл высевали секторами на общие и дифференциально-диагностические

питательные среды для выделения и предварительной идентификации аэробных и анаэробных бактерий и грибов. Посевы инкубировали в термостате при 37^0С в течение 24–96 часов в аэробных или анаэробных условиях в зависимости от исследуемой группы микроорганизмов. Анаэробиоз создавали в анаэростатах с помощью газогенерирующих пакетов фирмы «BioMerieaux» (Франция) емкостью 2,5 л.

С помощью стереоскопического микроскопа подсчитывали число различных видов колоний в каждом секторе на плотных питательных средах. В пробирочных средах подсчитывали число колоний в максимальных разведениях с наличием видимого роста микроорганизмов. С учетом проведенных разведений рассчитывали количество колониеобразующих единиц в lg КОЕ/г. Родовую и видовую идентификацию осуществляли на основании изучения морфологических, культуральных и биохимических свойств выделенных микроорганизмов согласно руководствам [43].

Иммунологические методы исследования

Иммунологическое исследование включало определение в полости матки концентрации иммуноглобулинов классов M, A, G, секреторного IgA (далее sIgA) и свободного секреторного компонента (sc). Определение содержания иммуноглобулинов проводили модифицированным методом радиальной иммунодиффузии (РИД) по Манчини [68] с помощью диагностических моноспецифических сывороток против иммуноглобулинов человека класса M, A, G, используя набор для реакций радиальной иммунодиффузии.

Для проведения иммунологического анализа в полость матки вводили 3-5 мл раствора реополиглюкина, время экспозиции 5−10 мин., затем проводили аспирацию всей жидкости из полости матки. Полученный секрет тщательно перемешивали и затем помещали в пробирки типа «Эппендорф». Образец хранили при температуре − 50 С. Состояние локального иммунитета оценивли по концентрации иммуноглобулинов класса M, A, G, секреторного sIgA и

свободного секреторного компонента (sc) в аспирате полости матки модифицированным методом РИД по Манчини.

Учитывая низкую концентрацию иммуноглобулинов в секретах для повышения чувствительности метода использовали антисыворотки в разведении, в 2–6 раз превышающей рабочий титр, рекомендованный для определения соответствующих иммуноглобулинов в сыворотках крови.

2.2.4. Схема профилактики рецидива эндометриального полипа.

Исходя из всего вышесказанного, нами была предложена следующая схема профилактики рецидива ЭП в постменопаузе. Учитывая высокую обсемененность полости матки и цервикального канала условно-патогенной микрофлорой у пациенток с наличием ЭП, на первом этапе была проведена противовоспалительная терапия с учетом чувствительности высеянной микрофлоры. Предпочтение отдавалось полусинтетическому антибиотику группы тетрациклинов широкого спектра действия, активному в отношении аэробных грамположительных и аэробных грамотрицательных бактерий (Юнидокс Солютаб® по 100 мг 2 раза 7–10 дней) или антибиотику группы макролидов – азалидов, активного в отношении грамположительных кокков, грамотрицательных бактерий и некоторых анаэробных микроорганизмов (Азитрокс® по 1 г 3 раза с интервалом в 7 дней на 1–7–14 день лечения, курсовая доза – 3 г). В сочетании с антибиотиком назначали производное 5-нитроимидазола (трихопол® по 500 мг (2 таб.) 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 атибактериальной терапии назначали антиоксидантное средство Мексидол® (Mexidol®) 2 курса терапии по 125 мг (1 таб.) 2 раза/сут длительностью 2 месяца с перерывом в 2 месяца.

Для уменьшения пролиферативных процессов в эндометрии мы выбрали антигестагенный препарат Мифепристон синтетическое стероидное

антигестагенное средство в дозе 50 мг 1 раз/сут, длительность лечения - 6 месяцев.

2.2.5. Статистическая обработка материала

Статистическую обработку данных проводили с помощью стандартного пакета программ Statistica версии 7.0. 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 χ2-Пирсона.

Для выявления различий между групповыми показателями (M и SD) проводилось сравнение с помощью теста различий (difference test) на основе t-test.

$d = m_1 - m_2$,

где d – разность между двумя средними показателями m1 и m2.

$$sd = \sqrt{\frac{\left(\frac{1}{n_1} * \frac{1}{n_2}\right) * ((s_1^2 * (n_1 - 1) + s_2^2 * (n_2 - 1))}{((n_1 - 1) + (n_2 - 1))}}$$

где

sd – стандартное отклонение, вычисленное из объединенных оценок дисперсии для двух средних (s_1^2 and ss_2^2)

s_1^2, s_2^2 – оценка дисперсии (стандартные отклонения в квадрате) для двух средних

n_1, n_2 – размер выборок

Тестовая статистика d/sd затем оценивалась по отношению к t распределению с $df = (n_1 + n_2) - 2$ степенями свободы.

Также проводили расчеты относительного риска (RR), отношения шансов (OR), оценивали чувствительность (Se) и специфичность (Sp), при учете 95% ДИ. При $p<0,05$ различия между сравниваемыми величинами признавали статистически достоверными.

ГЛАВА 3.
РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОВЕДЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1 Клинико-анамнестическая характеристика пациенток основной и контрольной групп.

Критериями включения в исследование явились пациентки в постменопаузальном возрастном периоде с эндометриальными, в том числе и рецидивными полипами без малигнизации, пациентки без ЭП, но представляющие возможность исследования эндометрия в постменопаузе (серозометра, внутриматочные синехии на фоне возрастной атрофии, артефакт при УЗИ, который выявляется при проведении гистероскопии в виде отсутствия полипа).

Критериями исключения из исследования явились пациентки, имевшие в анамнезе или в настоящее время онкологические и пограничные заболевания любой органной принадлежности.

Проводя оценку возрастного аспекта, мы отметили, что возраст пациенток обеих клинических групп варьировал от 49 до 84 лет. Распределение пациенток по возрасту представлено в табл. 1.

Из представленных данных видно, что возраст женщин в обеих группах существенно не различался (χ^2>0,05) и наиболее часто встречались пациентки в возрасте от 59 до 63 лет, как в основной, так и в контрольной группе.

Ретроспективный анализ менструальной функции пациенток обеих клинических групп показал, что возраст наступления менархе у большинства обследованных пациенток в основной и контрольной группе колебался от 11 до 15 лет и составлял в среднем 13,2 ± 0,4 лет и 14,4 ± 0,7 лет соответственно.

Средняя продолжительность менструации составляла 6,0 ± 1,8 дней в обеих группах.

Таблица 1. Возрастная характеристика пациенток основной и контрольной групп

Возраст, лет	I основная группа (n=90)		II контрольная группа (n=30)		χ^2	P
	абс	%	абс	%		
49–53	18	20,0	6	20,0	1	>0,05
54–58	21	23,3	7	23,3	1	>0,05
59–63	25	27,8	9	30,0	0,77	>0,05
64–68	13	14,4	4	13,3	0,83	>0,05
69–73	10	11,1	2	6,7	0,29	>0,05
74–78	2	2,2	1	3,3	0,64	>0,05
79–84	1	1,1	1	3,3	0,29	>0,05

Характер становления менструального цикла (табл. 2) был следующим: менструации установились сразу у 68(75,6%) пациенток основной (I группы) и 23 (76,7%) контрольной группы (II группа); через 6 месяцев – у 12 (13,3%) 1-й группы и у 3 (10,0%) – 2-й группы; через 1 год – у 6 (6,7%) и 3 (10,0%); через 2–3 года – 4 (4,4%) и 1 (3,3%), соответственно.

Продолжительность менструального цикла у большинства обследованных женщин была 27–28 дней у 57 (63,3%) пациенток в I группе и у 18 женщин (60,0%) − во II группе), у 18 (20,0%) пациенток в 1-й – и у 8 (26,7%) женщин − во 2-й группе – по 21–26 дней, у 10 (11,1%) пациенток в 1-й группе и у 2 (6,7%) женщины – во 2-й группе – 29–31 день и у 5 (5,6%) пациенток в 1-й группе и у 2 (6,7%) женщин − во 2-й группе – были более 32 дней.

Таблица 2. Характеристика менструальной функции у обследованных пациенток

Характеристика	I основная группа (n=90)		II контрольная группа (n=30)		χ^2	P
	абс	%	абс	%		
Характер становления						
Установились сразу	68	75,6	23	76,7	0,93	>0,05
Через 6 мес	12	13,3	3	10,0	0,50	>0,05
Через 1 год	6	6,7	3	10,0	0,42	>0,05
Через 2–3 года	4	4,4	1	3,3	0,70	>0,05
Продолжительность цикла						
21–26 дней	18	20,0	8	26,7	0,33	>0,05
27–28 дней	57	63,3	18	60,0	0,77	>0,05
29–31 дней	10	11,1	2	6,7	0,3	>0,05
более 32 дней	5	5,6	2	6,7	0,75	>0,05

У 2/3 пациенток менструации носили умеренный и регулярный характер. Таким образом, ретроспективный анализ показал, что в большинстве случаев как в основной с ЭП, так и в контрольной группе с неизмененным эндометрием в репродуктивном возрасте менструальная функция была не нарушена.

Нам представилось важным оценить возраст начала половой жизни, данные представлены в табл. 3

Как видно из табл. 3, начало половой жизни, как в основной, так и в контрольной группе в большинстве случаев – 45 (50,0%) и 23 (76,7%) соответственно, приходилось на возраст от 18 до 30 лет. При этом в основной группе частота начала половой жизни в возрасте старше 30 лет превышала

частоту встречаемости в контрольной группе – 30 (33,3%) в группе с ЭП и 4 (13,3%) – в контрольной группе (p <0,05; χ^2 =0.003).

Таблица 3. Возраст начала половой жизни пациенток I и II клинических групп

Возраст начала половой жизни	I основная группа (n=90)		II контрольная группа (n=30)		χ^2	P
	абс	%	абс	%		
До 18 лет	15	16.7	3	10.0	0.19	>0.05
С 18 до 30 лет	45	50.0	23	76.7	0.02*	<0.05
Свыше 30 лет	30	33.3	4	13.3	0.003*	<0.05

Примечание: * *достоверность различий показателей (p<0,05) изучена с помощью χ2–Пирсона.*

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%.

Анализ применения пациентками различных методов контрацепции представлен в табл. 4 и на рис.4, из которых видно, что 24 (26,6%) пациенток основной группы и 9 (30,0%) контрольной группы не применяли никаких методов контрацепции. С целью контрацепции пациентки основной группы (с ЭП) более часто использовали внутриматочный контрацептив (ВМК) – 21 (23,4%) пациентка, причем 17 (18,9%) пациенток использовали ВМК более 5 лет. Известно, что применение ВМК может быть причиной развития хронического эндометрита. При этом у 8 из них развились такие осложнения как экспульсия ВМК, беременность и кровотечения, которые потребовали удаления контрацептива и выскабливания слизистой матки. В то же время женщины контрольной группы с целью контрацепции достоверно чаще (p<0,05) использовали барьерный метод 12 (40,0%), что, по сравнению с другими

методами, может являться профилактикой заболеваний, передающихся половым путем и снижения частоты воспалительных заболеваний. Это было доказано с помощью оценки относительного риска и отношения шансов (RR=0,44; OR=0,32; 95% ДИ 0,24–0,83), при этом чувствительность составила 57%, а специфичность – 20%.

Таблица 4. Контрацепция у женщин основной и контрольной групп

Методы контрацепции	I основная группа (n=90)		II контрольная группа (n=30)		χ^2	P
	абс	%	абс	%		
Не использовали	24	26,7	9	30,0	0,66	>0,05
ВМК до 5 лет	21	23,4	3	10,0	0,02*	<0,05
ВМК более 5 лет	17	18,9	3	10,0	0,0978	>0,05
Гормональная контрацепция	12	13,3	3	10,0	0,49	>0,05
Барьерный метод	16	17,8	12	40,0	0,0035*	<0,05

Примечание: * *достоверность различий показателей (p<0,05) изучена с помощью χ2–Пирсона.*

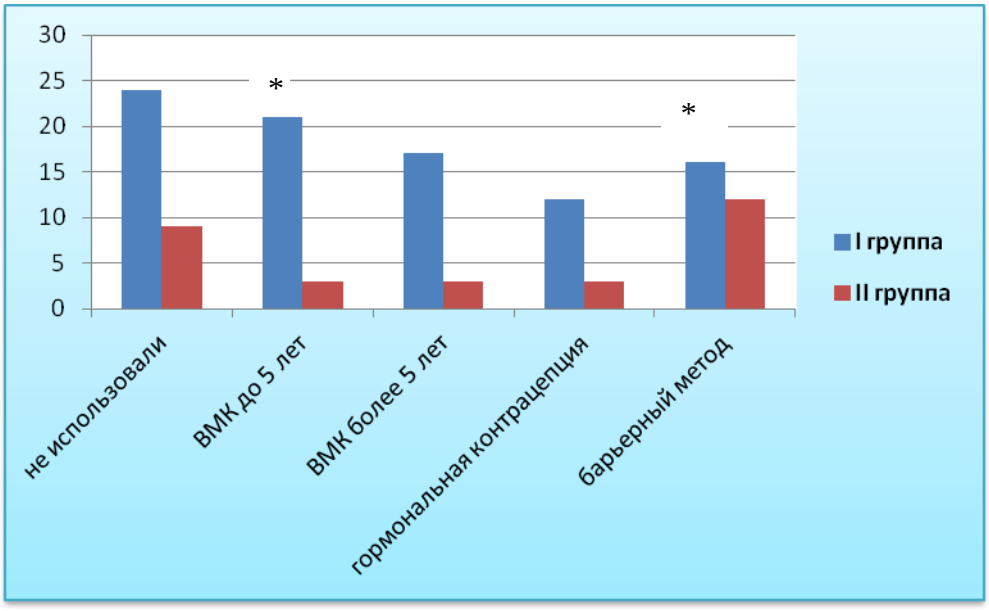


Рисунок 4. Вид и длительность контрацепции у женщин в обеих клинических группах

Примечание: * *достоверность различий показателей (p<0,05) изучена с помощью χ2–Пирсона.*

Результаты анализа репродуктивной функции у обследованных женщин в зависимости от состояния эндометрия представлены в табл. 5, Рис.5.

Таблица 5. Репродуктивная функция обследованных пациенток

Показатели репродуктивной функции	I основная группа (n=90)		II контрольная группа (n=30)	
	абс	ср. кол-во	абс	ср. кол-во
Беременности	223	2,5	108	3,6
Роды	85	0,9	86	2.9
Аборты	95	1,1	15	0.6
Внематочные беременности	10	0,1	1	0.03
Самопроизвольные выкидыши	18	0,2	4	0,13
Неразвивающиеся беременности	15	0,2	2	0.06

Согласно данным, представленным в табл. 5, а также рис. 5, число беременностей и родов у пациенток с ЭП было достоверно меньше ($p< 0,05$), чем в группе здоровых женщин. Среди пациенток основной группы, имевших 223 беременности, родами закончились только 85 (38,1%) беременностей, в среднем 0,9 родов, а абортами – 95 (42,6%) беременностей, в среднем 1,1. В контрольной группе количество родов было больше, а абортов меньше и эти показатели составили 86 (75.4%), в среднем 2.9, и 15 (13.2%), в среднем 0.6, соответственно. У 18 (20.0%) женщин с ЭП в анамнезе имело место самопроизвольное прерывание беременности: у 15 (16.7%) – неразвивающаяся беременность.

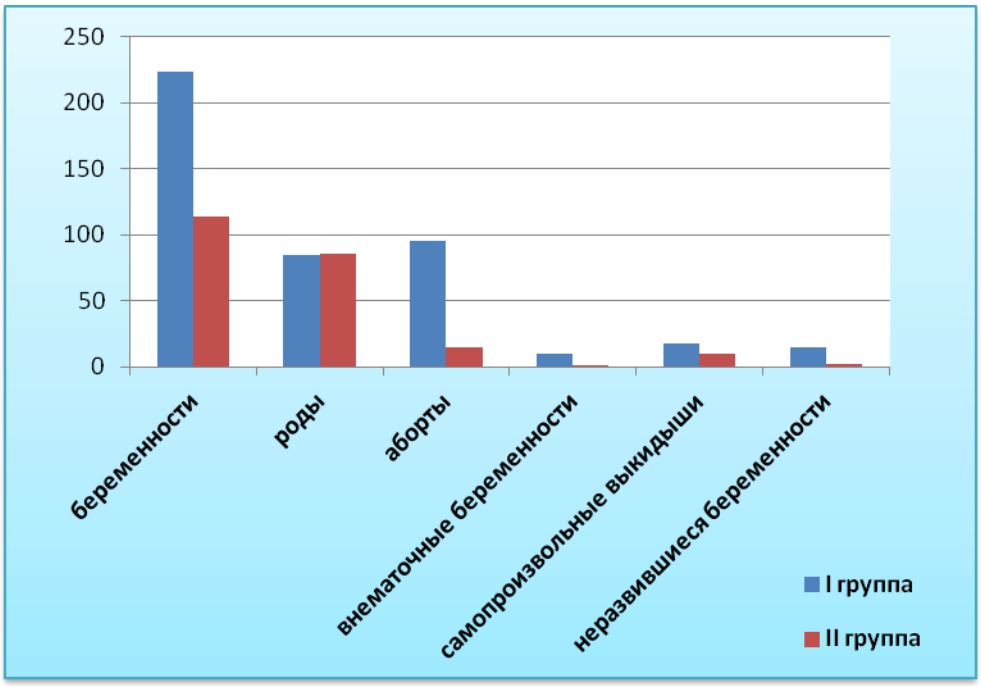


Рисунок 5. Анализ репродуктивной функции пациенток обеих клинических групп.

Примечание: * *достоверность различий показателей (p<0,05) изучена с помощью χ2–Пирсона.*

В 10 (11.1%) наблюдений в основной группе диагностирована внематочная беременность. В то время как в группе контроля данные показатели были ниже и составляли 4 (13,3%), 2 (6,7%) и 1 (3,3%). соответственно.

Необходимо отметить высокую частоту осложнений в родах и послеродовом периоде у пациенток с ЭП (табл. 6).

Наиболее часто в родах имели место воспалительные заболевания и оперативные роды, а именно в 7 (7,8%) случаях было проведено ручное отделение плаценты и выделение последа, в 11 (12,2%) случаев – ручное обследование стенок полости матки; 6 (6,7%)– наложение акушерских щипцов и родоразрешение путем операции кесарева сечения у 16 (16.7%) пациенток и высокая частота воспалительных осложнений после абортов. Так, повторное выскабливание стенок полости матки после искусственного или самопроизвольного аборта имело место в 8 (8,9%) случаев, а острые или

обострение хронического сальпингоофорита или эндометрита у 14 (15,6%) пациенток.

Таблица 6. Осложнения беременности и родов у женщин основной и контрольных групп

Осложнения	I основная группа (n=90)		II контрольная группа (n=30)		χ^2	P
	абс	%	абс	%		
Аномалии родовой деятельности	8	8.9*	0	0	0.003	<0.05
Ручное отделение плаценты и выделение последа	7	7.8	2	6.7	0.773	>0.05
Ручное обследование стенок полости матки	11	12.2*	1	3.3	0.024	<0.05
Разрывы шейки матки	8	8.9	2	6.7	0.578	>0.05
Послеродовой эндометрит	10	11.1	0	0	0.001	<0.05
Выскабливание послеродовой матки	5	5.6	0	0	0,018	<0.05
Повторное выскабливание слизистой матки после искусственного самопроизвольного выкидыша	8	8.9	0	0	0.003	<0.05
Острый или обост-рение хронического сальпингоофорита и эндометрита после аборта	14	15.6	2	6.7	0,059	>0.05
Акушерские щипцы	6	6,7	1	3,3	0,282	>0,05
Кесарево сечение	16	16.7	2	6.7	0,039	<0,05

Примечание: * *достоверность различий показателей (p<0,05) изучена с помощью χ2–Пирсона.*

В то время, как в группе здоровых женщин воспалительные осложнения и оперативные роды встречались гораздо реже. Ручное отделение плаценты, выделение последа и кесарево сечение имели место в 6,7% случаев, ручное обследование стенок полости матки – только у 3,3% пациенток и отсутствие таких осложнений, как послеродовой эндометрит, повторное выскабливание полости матки после аборта. Высокий процент осложнений в группе женщин с ЭП свидетельствует об отягощенном акушерском анамнезе и может быть в последующем одной из причин развития патологии эндометрия.

При анализе сопутствующей гинекологической патологии у пациенток (табл. 7; рис.6) обнаружено, что наиболее часто в анамнезе встречались ВЗПО (кольпит, сальпингоофорит, эндометрит), которые в два раза чаще наблюдались в группе обследованных с ЭП, чем у женщин из контрольной группы и составляли 54 (60,0%) и 8 (26,7%), соответственно.

Таблица 7. Гинекологические заболевания у женщин основной и контрольной групп

Заболевания	I основная группа (n=90)		II контрольная группа (n=30)		χ^2	P
	абс	%	абс	%		
ВЗПО (кольпит, сальпингоофорит, эндометрит)	54	60,0	8	26,7	0,0003*	<0,01
Эктопия шейки матки	26	28,9	3	10,0	0,0024*	<0,05
Лейкоплакия	7	7,8	2	6,7	0,7727	>0,05
Спаечная болезнь в малом тазу	22	24,4	4	13,3	0,0706	>0,05
Полипы цервикального канала	18	20,0*	0	0	0	<0,01
Аденомиоз в стадии регрессии	13	13,3	4	16,0	0,6179	>0,05

Заболевания	I основная группа (n=90)		II контрольная группа (n=30)		χ^2	P
	абс	%	абс	%		
Дисфункция яичников	10	11,1	4	16,0	0,3466	>0,05
Кисты и доброкачественные опухоли яичников	8	8,9	0	0	0,0029*	<0,05
Полипы эндометрия	18	20,0	0	0	0*	<0,05
Гиперпластические процессы эндометрия	14	15,5	0	0	0,0001*	<0,05
Опущения стенок влагалища	18	20,0	5	20,0	1	>0,05
Перенесенные гинекологические операции						
Деструкция шейки матки (лазер, крио, ДЭК)	27	30,0	3	10,0	0,0016*	<0,05
Сальпингэктомия	16	17,8	2	6,7	0,0249*	<0,05
Аднексэктомия, резекция яичника	8	8,9	0	0	0,0029*	<0,05
Миомэктомия	8	8,9	0	0	0,0029*	<0,05
Гистероскопия + раздельное диагностическое выскабливание матки	51	56,7	4	13,3	0*	<0,01

Примечание: * *достоверность различий показателей (p<0,05) изучена с помощью χ2–Пирсона*.

Также было доказано, что риск появления ЭП у женщин с ВЗПО достоверно выше (RR=2,25; OR=4.13; 95% ДИ 1.21-4. 7), при этом чувствительность составила 87%, а специфичность – 38%.

У пациенток с ЭП в анамнезе чаще, чем в группе сравнения были проведены раздельные диагностические выскабливания слизистой матки − 51 (56,7%) и 4 (13,3%) соответственно (p<0.01).

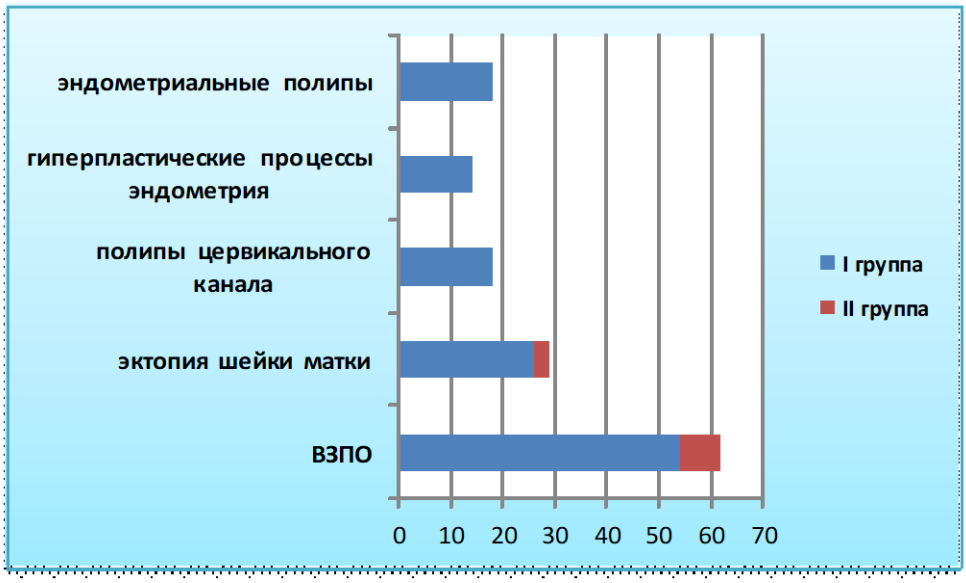


Рисунок 6. Сравнительный анализ гинекологической патологии в группах.

Наряду с этим пациентки основной группы достоверно чаще (p<0.05) страдали воспалительными заболеваниями органов репродуктивной системы и подвергались внутриматочным инструментальным манипуляциям (рис.7).

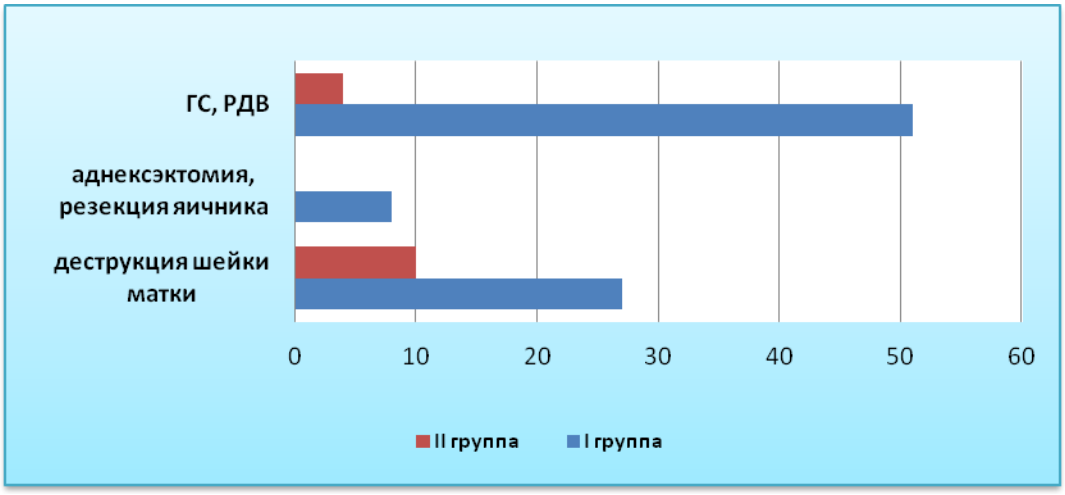


Рисунок 7. Сравнительный анализ перенесенных гинекологических операций в группах.

Второе место по частоте встречаемости занимали фоновые заболевания шейки матки. В 26 (28,9%) случаях была отмечена в анамнезе эктопия и 7 (7,8%) лейкоплакия у пациенток с ЭП (I группа) и в 3 (10,0%); [p<0.05] случаев женщин без полипов матки (II группа). В I клинической группе 27(30.0%) и во II группе – 10.0% (p<0,05) наблюдений было произведено лечение доброкачественной патологии шейки матки с применением различных методов (лазер, жидкий азот, электро- и/или радиоволновая коагуляция). При этом было выявлено, что 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%.

В процессе проведения статистического анализа обращало на себя внимание наличие у каждой четвертой пациентки основной группы в анамнезе полипов цервикального канала и /или эндометрия 18 (2,0%) и в 14 (15,5%) случаев − гиперплазия эндометрия, которые не встречались в контрольной группе. У пациенток с ЭП в анамнезе чаще, чем у женщин контрольной группы были произведены такие оперативные вмешательства, как сальпингэктомия 16 (17,8%) и 2 (6,7%) – во 2-й группе. Достоверно чаще (p<0,01) было выполнено по различным показаниям раздельное диагностическое выскабливание слизистой матки в основной группе 51 (56,7%) по сравнению с группой контроля и 4 (13,3%).

Другие гинекологические заболевания (дисфункции яичников, миома, эндометриоз и др.) встречались в небольшом количестве случаев в обеих клинических группах и статистических различий между исследуемыми группами по частоте встречаемости данных заболеваний не было (p>0.05).

Таким образом, у женщин с ЭП чаще, чем у здоровых женщин в анамнезе имели место воспалительные заболевания женских половых органов; эктопия шейки матки, полипы шейки матки и эндометрия, а также гиперпластические процессы эндометрия, оперативные вмешательства на органах малого таза, особенно внутриматочные манипуляции; наличие в анамнезе осложненного

течения беременностей и родов; отсутствие барьерных методов контрацепции и длительное ношение ВМК.

Следующим этапом нашего исследования было проведение анализа соматической патологии и перенесенных оперативных вмешательств в анамнезе у обследованных женщин, результаты которого отражены в табл. 8.

Таблица 8. Сравнительные данные по частоте экстрагенитальной патологии и оперативных вмешательств у обследованных пациенток

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
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
ИБС, стенокардия напряжения	17	18,9	1	3,3	4,27*	<0,05
Заболевания желудочно-кишечного тракта:						
Заболевания желче-выводящих 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 дыхательной системы:						
Хронический бронхит	7	7,8	1	3,3	0,71	>0,05
Эмфизема легких	3	3,5	0	0,0	1,03	>0,05
Пневмосклероз	5	5,6	1	3,3		>0,05
Туберкулез в анамнезе	3	3,5	0	0,0	1,03	>0,05
Бронхиальная астма	3	3,5	0	0,0	2,03	>0,05
Заболевания эндокринной системы, нарушение жирового обмена	50	55,6	6	20,0	11,43*	<0,01
Заболевания щитовидной железы:	12	13,4	0	0,0	3,24	>0,05

Нозологии	I основная группа (n=90)		II контрольная группа (n=30)		χ^2	P
	абс	%	абс	%		
Сахарный диабет	12	13,4	3	10,0	0	>0,05
Ожирение	26	28,9	3	10,0	4,38*	<0,05
Заболевания ЛОР органов:						
Хронический тонзиллит	3	3,5	0	0,0	1,03	>0,05
Заболевания молочных желез:						
Фиброзно-кистозная мастопатия	7	7,8	2	6,7	0,04	>0,05
Другие заболевания						
Анемия	18	20,0	3	10,0	1,56	>0,05
ОРВИ более 3-х раз в год	36	40,0 *	6	20,0	3,96*	<0,05
Оперативное лечение в анамнезе:						
Аппендэктомия	9	16,0*	2	6,7	0,3	>0,05
Тонзиллэктомия	2	3,6	1	3,3	0,11	>0,05
операции на молочных железах	2	3,6	1	4,0	0,11	>0,05
Грыжесечение	1	1,8	0	0,0	0,34	>0,05
Холицистэктомия	8	14,3	3	10,0	0,03	>0,05

Примечание: * *достоверность различий показателей (p<0,05) изучена с помощью χ2–Пирсона.*

Исследование экстрагенитальной патологии в основной и контрольной группах выявило, что сопутствующая экстрагенитальная патология имелась у всех обследованных пациенток.

Важно отметить, что почти у всех пациенток имелось сочетание нескольких экстрагенитальных заболеваний, причем частота встречаемости различных заболеваний была достоверно выше у женщин с ЭП в постменопаузе (I основная группа) по сравнению с женщинами с неизмененным эндометрием (II контрольная группа).

Наиболее часто регистрировались заболевания сердечно-сосудистой системы, которые имели место у каждой второй пациентки в основной группе и у каждой третьей пациентки контрольной группы. Из них превалировала артериальная гипертензия (в 71,1% в I группе и в 56,7% случаев во II группе). Достоверно чаще у пациенток I группы наблюдалось наличие ИБС, стенокардия напряжения. (p<0,05). Данные отражены на рис.8.

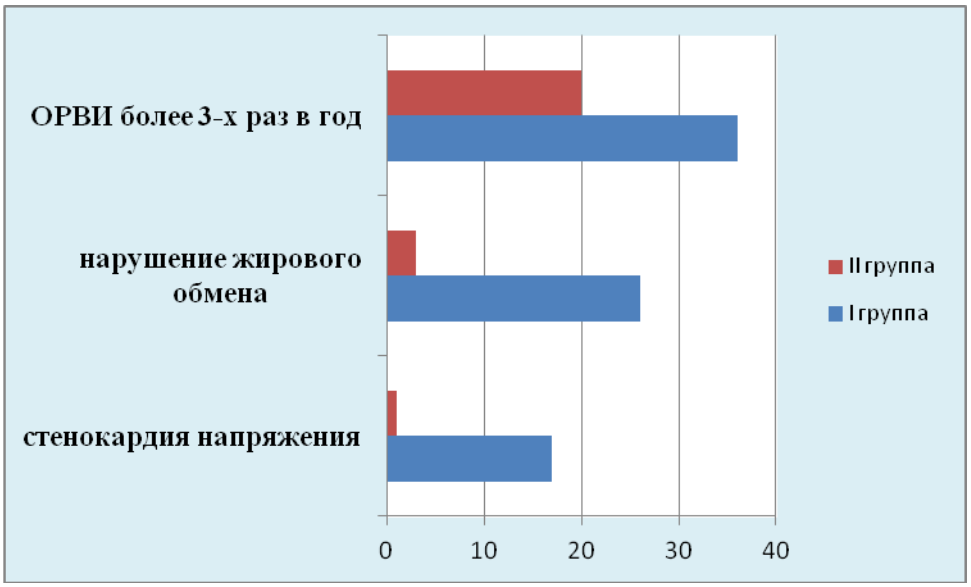


Рисунок 8. Сравнительные данные экстрагенитальной патологии в группах.

Большой процент встречаемости имели заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), которые у пациенток первой группы составили 65.6%, а во второй группе – 43.3%. Среди заболеваний ЖКТ наиболее часто встречались хронический гастрит (25.6% в I группе и 10.0% – во II группе). Заболевания кишечника и желчно-выводящих путей имели место в 15.6% в I группе и 6.7% – во II группе. Заболевания дыхательной системы в основной группе встречались в два раза чаще, чем в контрольной группе, составляя 25,6% и 10,0%, соответственно. Заболевания эндокринной системы и нарушение жирового обмена также в два раза чаще ($p<0,01$), диагностировались в группе женщин с полипами эндометрия и составляли 55,6%. Также было 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%. Необходимо отметить высокую частоту ($p<0,05$) острых респираторно-вирусных заболеваний у обследованных женщин (в 40,0% в основной и в 20,0% – в контрольной группе), что может указывать на иммунодефицитное состояние женщин в постменопаузальном периоде. Оперативному лечению подвергались около 30% пациенток обеих групп. Из

оперативных вмешательств чаще других произведены аппендэктомия и холецистэктомия (16.0% и 14.3% в I группе, 6.7% и 10% – во II группе).

Изучение характера соматической патологии свидетельствует, что соматический статус всех пациенток в постменопаузе был отягощен патологией жизненно важных органов.

Распределение пациенток в зависимости от возраста наступления менопаузы представлено в табл. 9.

У большинства женщин в основной группе 38 (42,2%) и 20 (66,7%) случаев в контроле менструации прекратились в возрасте от 51 до 53 лет, при этом именно у пациенток контрольной группы данный возраст наступления менопаузы является более часто встречающимся 38 (42,2%; $p<0,05$).

Таблица 9. Распределение пациенток в зависимости от возраста наступления менопаузы

Возраст наступления менопаузы	I основная группа (n=90)		II контрольная группа (n=30)		χ^2	P
	абс	%	абс	%		
До 45 лет	10	11.1	2	6.7	0.49	>0,05
45–50 лет	30	33.3	4	13.3	3.32	>0,05
51–53 года	38	42.2	20	66.7	5.38*	<0,05
54–58 лет	12	13.3	3	13.3	0.23	>0,05

Примечание: * *достоверность различий показателей (p<0,05) изучена с помощью χ2–Пирсона.*

Также было доказано, что 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), при этом чувствительность составила 66%, а специфичность – 16%. Однако в группе пациенток с ЭП имелась тенденция к более раннему прекращению менструации. Так, менопауза в возрасте до 45 лет у женщин с ЭП

наблюдалась в 2 раза чаще и почти в 3 раза чаще в возрасте от 45 до 50 лет, чем в контрольной группе. Распределение пациенток по длительности постменопаузы представлено в табл. 10.

Таблица 10. Распределение пациенток по длительности постменопаузы I и II клинических групп

Продолжительность пост-менопаузы, лет	I основная группа (n=90)		II контрольная группа (n=30)		χ^2	P
	абс	%	абс	%		
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	20,0	1,37	>0,05

*Примечание: * достоверность различий показателей (p<0,05) изучена с помощью χ2–Пирсона.*

Продолжительность периода постменопаузы у женщин основной группы колебалась от 2 до 36 лет, средняя продолжительность постменопаузы составила 13.07±6.2 лет. В контрольной группе постменопаузальный период варьировал от 2 до 27 лет. Средняя продолжительность постменопаузы – 12.8±4.5 лет. При проведении анализа распределения пациенток по продолжительности постменопаузы отмечено, что у большинства пациенток 37 (41,2%) в основной и 10 (33,3%) в контрольной группе длительность постменопаузы составила от 6 до 10 лет; у 10 (11,1%) и 6 (20,0 %) − от 1 до 2 лет; у 15 (16,7 %) и 8 (26,7 %) − от 3 до 5 лет; у 28 (31,1%) и 6 (20,0 %) − более 10 лет, соответственно.

Изучение характера течения климактерического периода показало, что климактерический синдром (КС) различной степени тяжести выявлен почти у половины женщин с ЭП. Из числа обследованных пациенток 40% основной

группы имели те или иные проявления КС, которые сохранялись у них и в постменопаузе.

Среди клинических проявлений КС в постменопаузе можно выделить психоэмоциональные, вазомоторные, урогенитальные расстройства, а также поздние обменные нарушения. Пациентки, страдающие КС, предъявляли жалобы на приливы, чувство жара, потливость, нарушении сна и подавленное настроение. Так, жалобы на приливы, потливость предъявляли 34 (37,7%) пациенток с полипами эндометрия. Урогенитальные нарушения у женщин с ЭП в постменопаузе были представлены, в основном атрофическими нарушениями. Атрофический вагинит у обследованных пациенток характеризовался сухостью, дискомфортом в области влагалища и диспареунией в 34 (35,6%) случаев. Дизурические явления были выявлены у 20 (23,3%) пациенток из 90 обследованных женщин с ЭП в постменопаузе. Рецидивирующие циститы и уретриты, обусловленные атрофическими процессами эпителия урогенитального тракта отмечены у 9 (10,0%) женщин.

Приведенные данные свидетельствуют о том, что КС у женщин, страдающих ЭП, имел длительное течение и почти у 50% обследованных продолжался после наступления менопаузы, что, несомненно, сказывалось на качестве жизни у данной группы пациенток. Все перечисленные расстройства имели место и у здоровых женщин в постменопаузе, однако частота их выявления была в два раза реже, чем в основной группе.

Таким образом, сравнительный анализ клинико-анамнестических данных женщин, страдающих эндометриальными полипами в постменопаузе, выявил следующие особенности:

– редкое использование барьерных, гормональных методов контрацепции, и высокую частоту применения внутриматочной спирали, что может способствовать развитию воспалительных заболеваний органов репродуктивной системы;

– при анализе структуры заболеваний органов репродуктивной системы выявлена высокая частота воспалительных заболеваний, оперативных вмешательств, особенно внутриматочных манипуляций;

– в группе женщин с ЭП отмечено низкое число беременностей, родов, но высокий процент абортов, как искусственных, так и самопроизвольных;

– подавляющее число женщин с эндометриальными полипами в постменопаузе имели высокую частоту экстрагенитальных заболеваний, в структуре которых преобладали заболевания ССС (стенокардия, АГ) и нарушения жирового обмена, а также склонность к частым простудным заболеваниям, что может быть неблагоприятным фоном для развития патологии эндометрия; заболевания органов дыхания;

– результаты наших исследований выявили достоверно более часто встречающееся раннее наступление менопаузы, что свидетельствует о нарушении процессов эндокринно-иммунно-метаболической адаптации у данного контингента больных;

Анализ клинико-анамнестических данных позволил определить факторы риска развития патологии эндометрия в постменопаузе. Однако для расширения имеющихся данных о механизме возникновения ЭП в постменопаузе необходимо проведение дополнительных методов исследования.

3.2. Клинико-лабораторная и инструментальная характеристика пациенток с эндометриальными полипами и морфологически неизмененным эндометрием в постменопаузе

Поводом для госпитализации обследованных пациенток послужили: кровяные выделения из половых путей на фоне постменопаузы у 37 (41,0%) женщин и у остальных пациенток – изменения м-эхо по данным УЗИ при профилактическом осмотре.

Нами подробно изучены особенности жалоб пациенток в основной и контрольной группе. Как видно из представленных в табл. 11 данных, основной жалобой пациенток было кровотечение из половых путей. При этом в большинстве случаев – у 51 (56,6%) пациентки кровяные выделения были однократные и скудные (мажущие), вследствие чего они обратились к врачу только в период от 2-х недель до 6 месяцев от начала первых симптомов. У 23 (25,6%) пациенток основной группы с наличием полипов кровяные выделения из половых путей носили более регулярный характер ($p<0.01$), [рис.9].

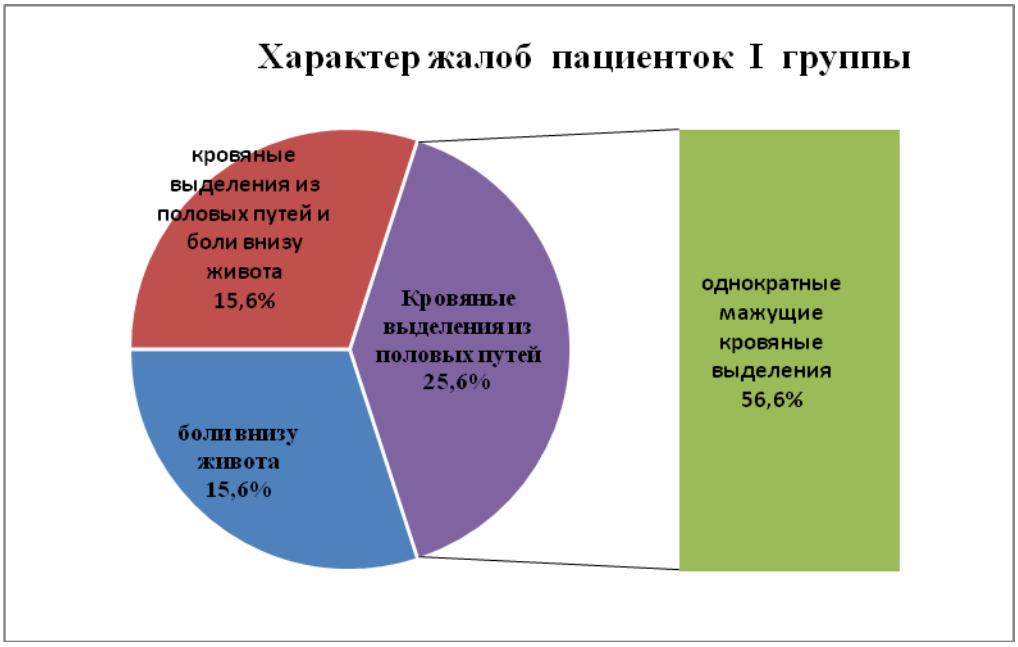


Рисунок 9. Характер жалоб обследованных пациенток I группы.

У остальных пациенток кровяные выделения носили умеренный характер, по поводу чего они были госпитализированы в экстренном порядке.

Необходимо обратить внимание на то, что 1/3 (31,2%) женщин с ЭП предъявляли жалобы на периодически возникающие боли внизу живота ноющего характера, что нельзя объяснить только наличием ЭП, а, возможно, имелась связь со спаечным процессом в малом тазу или с хроническим эндометритом, так как у половины эти женщин, 14 (15,6%) болевой синдром не сопровождался кровотечением.

У 28 пациенток контрольной группы жалобы при поступлении в стационар отсутствовали и поводом для их госпитализации было подозрение на патологию эндометрия по данным УЗ-исследования, которое при проведении гистероскопии и гистологического исследования соскоба эндометрия не подтвердилось.

Таблица 11. Характер жалоб обследованных пациенток при поступлении

Характер жалоб	I основная группа (n=90)		II контрольная группа (n=30)		χ^2	P
	абс	%	абс	%		
Кровяные выделения из половых путей	23	25.6	0	0.0	9.49*	<0.01
Кровяные выделения из половых путей и боли внизу живота	14	15.6	0	0.0	5.28*	<0.05
Боли внизу живота	14	15.6*	2	6.7	1.54	>0.05
Отсутствие жалоб	49	57.2	28	93.3*	4.02*	<0.05

Примечание: * *достоверность различий показателей (p<0,05) изучена с помощью χ2–Пирсона.*

При проведении гинекологического исследования по данным осмотра шейки матки в зеркалах и кольпоскопии у пациенток с ЭП достоверно чаще (p<0,05), чем у пациенток контрольной группы − у 26 (28.8%) пациенток и у 3 (10,0%) женщин соответственно) были обнаружены такие заболевания половой сферы как эктопия шейки матки, цервицит. Пролапс гениталий I–II степени встречался одинаково часто в обеих группах и имел место в 20% случаев, то есть у каждой четвертой женщины.

При двуручном влагалищно-абдоминальном исследовании нормальные размеры матки, с учетом продолжительности постменопаузального периода, у пациенток с наличием ЭП были выявлены в 82,2% случаев и в 17,8% случаев соответствовали 7–8 неделям беременности (у пациенток с наличием миомы матки). У 3-х пациенток II клинической группы величина матки была несколько

больше возрастной нормы. По данным цитологического исследования мазков с шейки матки у обследованных женщин, как в основной, так и в контрольной группе преобладали (87,5% в I группе и в 92,0% во II группе) атрофический тип мазков, характеризующийся наличием в большом количестве клеток базального или парабазального слоя. В 12,5% случаев в I группе и в 8% во II группе обследованных мазках с шейки матки преимущественно выявлялись поверхностные и промежуточные эпителиальные клетки (в основном у пациенток с длительностью менопаузы 1–2 года). У всех пациенток заключение цервикального скрининга по системе Бетесда было благоприятным – NILM. LSIL и HSIL –не выявлены ни в одном случае в обеих группах.

В качестве основного неинвазивного метода диагностики ЭП в постменопаузе использовалось УЗИ органов малого таза.

Эхографическое состояние эндометрия у пациенток основной группы нами оценивалось по наиболее значимым параметрам М-ЭХО – толщине (величина переднее-заднего размера) и структуре. Во всех случаях М-ЭХО не превышало 4–5 мм и визуализировались ЭХО – признаки полипов эндометрия (округлые включения в структуре М-ЭХО, с четкими контурами, различной эхогенности, размерами от 4 до 10 мм (рис.10).

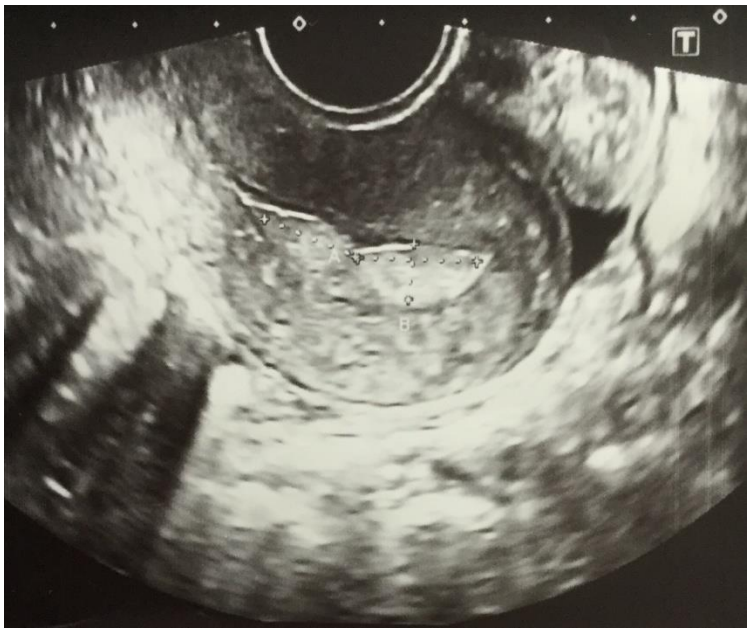


Рисунок 10. Фото эндометриального полипа на фоне постменопаузальной атрофии, занимающего всю полость матки (Пациентка К., 65 лет).

У 30 (33,5%) пациенток была выявлена деформация средней линейной гиперэхогенной структуры М-ЭХО, расширение полости матки до 0,3–0,5 см, что может являться указанием на наличие очень небольших (диаметром 2–4 мм) акустически невыявленных ЭП.

В 9 (10,0%) случаев в базальном слое эндометрия визуализировались гиперэхогенные образования диаметром до 0,1 см, представляющие собой очаги фиброза и кальциноза. Данные отражены на рис. 11.

При проведении УЗ-исследования уточняли состояние яичников, при этом оценка их размеров и структуры проводили с учетом длительности менопаузы и инволюционных процессов, происходящих в этот период. Эхографических признаков опухолей яичников ни у кого из обследованных больных не было выявлено.

Основным малоинвазивным методом диагностики и лечения ЭП в постменопаузальном периоде являлась гистероскопия (ГС) с раздельным диагностическим выскабливанием (РДВ) слизистой матки и последующим проведением морфологического исследования полученных соскобов и биоптатов.

Рисунок 11. Фото эндометриального полипа на фоне постменопаузальной атрофии эндометрия (Пациентка Ф. 60 лет).

Согласно результатам диагностической гистероскопии, полипы эндометрия были визуализированы как единичные округлые или овальные образования различных размеров. При этом обнаружено, что 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.

Наиболее частыми местами локализации являлись задняя стенка полости матки и трубные углы.

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, по нашим данным, были отмечены у 54 (60,0%) больных, что может косвенно указывать на воспалительный генез эндометриальных полипов у женщин постменопаузального периода.

Удаление полипов эндометрия проводили с помощью гистерорезектоскопа или была выполнена оперативная гистероскопия с использованием эндоскопических щипцов и ножниц. Интраоперационно, а также в ранний и поздний послеоперационный периоды не отмечали маточных кровотечений, гипертермию. Перфорации матки не было ни у одной пациентки из наблюдаемой группы. Основной конечный результат в каждом конкретном случае оценивался по результатам гистологического исследования соскобов эндометрия.

У 30 (33,3%) пациенток было подтверждено наличие хронического эндометрита (наличие воспалительных инфильтратов, состоящих преимущественно из лимфоидных элементов, очагового фиброза стромы и склеротических измененных стенок спиральных артерий эндометрия).

Анализ морфологических особенностей эндометриальных полипов показал, что у всех женщин с полипами выявлялись только железистый полип эндометрия (ФПЭ) и железисто-фиброзный полип эндометрия (ЖФПЭ), причем у 2/3 (70%) пациенток это были ФПЭ.

Таким образом, на основании данных УЗ-исследования, гистероскопии, РДВ слизистой матки с последующим гистологическим исследованием соскобов, диагноз полипов эндометрия в постменопаузе был установлен у всех 90 обследованных больных. Кроме того, у 1/3 пациенток было выявлено наличие хронического эндометрита, что требовало назначение дальнейшего лечения.

3.3. Микрофлора половых путей и состояние локального иммунитета полости матки женщин с эндометриальными полипами.

Согласно данным литературы определенная роль в возникновении полипов эндометрия принадлежит инфекционному агенту и иммунным факторам [120, 131, 147]. Особенно это касается периода постменопаузы, когда резко снижается синтез эстрогенов в яичниках, что приводит к снижению метаболических процессов в эндометрии и понижению резистентности к действию любого повреждающего фактора, в том числе микробного и в результате указанных нарушений развивается хронический процесс в матке, который ведет к диффузной регенерации эндометрия, а затем и к развитию очаговых пролифератов [7, 149, 150].

Восходящий путь инфицирования является преобладающим в возникновении заболеваний верхних отделов гениталий, что свойственно неспецифическим микроорганизмам. Хроническое воспалительное поражение нижних отделов половых путей повышает риск развития хронического эндометрита. При исследовании видового и количественного состава микробиоценоза влагалища и цервикального канала обнаруживается связь между дисбиотическим состоянием этих микроэкосистем и персистенцией условно–патогенных микроорганизмов в эндометрии. У пациенток с хроническим

цервицитом диагностируются поражения верхнего отдела гениталий, при этом в 50% случаев цервицит сочетается с хроническим эндометритом [47,48]. Длительная и часто бессимптомная персистенция инфекционных агентов приводит в эндометрии к выраженным изменениям в структуре ткани. Локальные изменения слизистой матки проявляются возникновением в ткани воспалительных инфильтратов. Пролиферация как выражение продуктивного воспаления, сопровождающаяся склерозом, связана с активацией фибробластов, продуцирующих коллаген и гликозамингликан, участвующих в образовании волокнистых структур и межуточного вещества соединительной ткани. Образование фибробластов находится под влиянием иммунной системы. При хроническом воспалении страдают эндотелиоциты, являющиеся секреторными клетками, имеющие существенное значение в межклеточных взаимодействиях. Эндотелиоциты вырабатывают ламинин, который обеспечивает их прочное сцепление с базальной мембраной. Кроме того, они продуцируют ряд медиаторов, усиливающих пролиферацию и синтез коллагена. Поэтому повреждения эндотелия сосудов грануляционной ткани способствуют нарушению ее созревания и межклеточной регуляции. Изменение соотношения цитокинов Th 1, Th 2, активация синтеза различных факторов роста и протеолитических ферментов сопровождаются активацией ангиогенеза, нарушением процессов пролиферации и апоптоза клеток, изменением экспрессии генов, что в конечном итоге индуцирует неопластическую трансформацию эндометрия на возрастном отрезке времени, а именно, у пациенток в пре- и постменопаузы [59].

Особое место в обеспечении антиинфекционной резистентности организма занимает гуморальный и клеточный иммунитет, обеспечивающий иммунологическую реактивность организма.

Иммуноглобулины секретируются плазматическими клетками, располагающимися в субэпителиальном слое маточных труб, эндо- и экзоцервикса, матки и влагалища, значительная часть из них проникает в репродуктивный тракт из кровеносной системы. Изменения концентраций

иммуноглобулинов различных классов могут служить показателем экологического неблагополучия биотопа.

Учитывая особенности патогенеза инфекционно-воспалительных заболеваний женских половых органов, представляется актуальным анализ взаимосвязи микрофлоры и локального иммунитета. Проведеная бактериоскопия показала, что примерно у 10% обследованных женщин как с полипами эндометрия, так и здоровых в постменопаузе имел место бактериальный вагиноз, который проявлялся отсутствием выраженного лейкоцитоза, наличием обильной смешанной флоры и выявлением «ключевых» клеток во влагалищных мазках. Однако в отличие от группы контроля, 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 полученных данных показал высокий процент инфицированности половых путей у пациенток с наличием ЭП (I группа), причем частота выявленных возбудителей УГИ в цервикальном канале и полости матки различались незначительно (табл. 12, 13, рис.12).

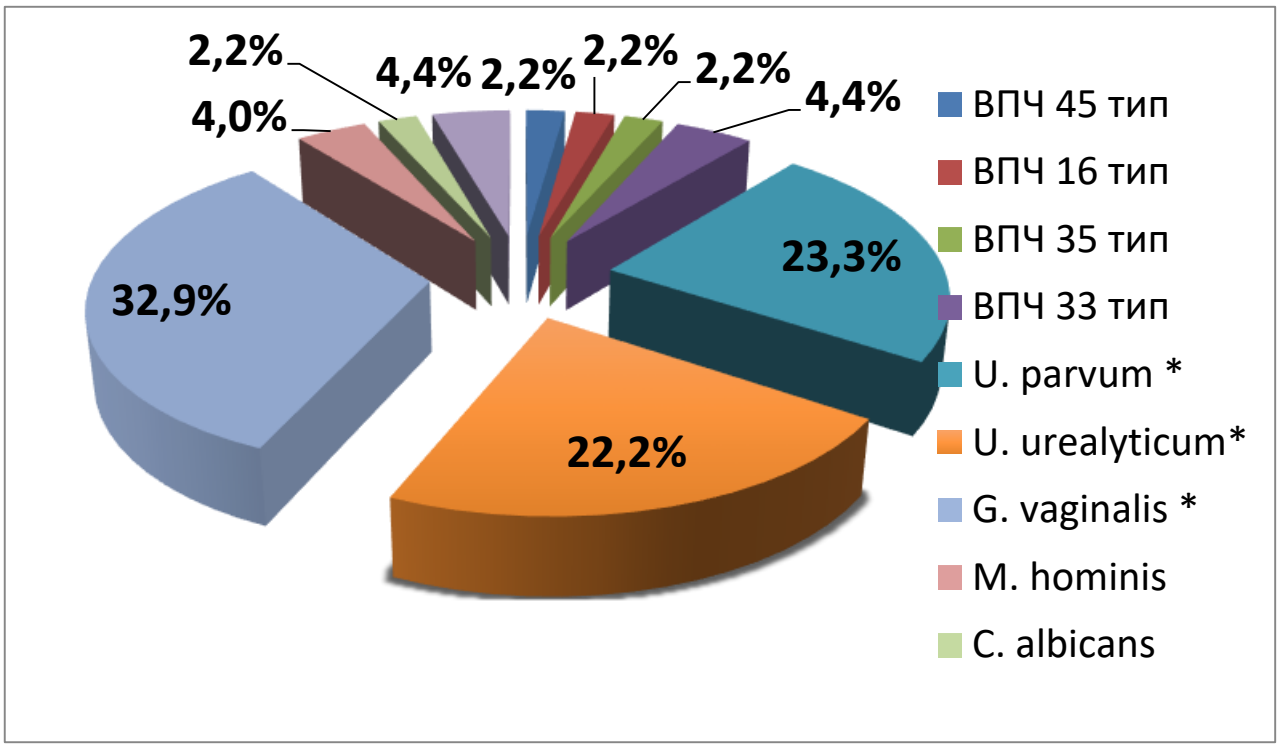


Рисунок 12. Характеристика возбудителей в цервикальном канале у пациенток основной группы.

Наиболее часто ($p<0,05$) встречались гарднереллы, 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, трепонемы, цитомегаловирус и грибы рода Candida выявлялись у 2–4% обследованных.

Таблица 12. Характеристика выявленных возбудителей при ПЦР-диагностике в цервикальном канале у обследованных женщин.

Инфекции	Основная группа n=90		Контрольная группа n =30		χ^2	p – уровень значимости
	абс	%	абс	%		
ВПЧ 35 тип	2	2.2	0	0	0.67	>0.05
Mycoplasma hominis	5	4.4	0	0	1.76	>0.05
Ureaplasma parvum *	21	23.3	1	3.3	6.01*	<0.05
Ureaplasma urealyticum *	20	22.2	0	0	8.0*	<0.01

Инфекции	Основная группа n=90		Контрольная группа n =30		χ^2	p – уровень значимости
	абс	%	абс	%		
Gardnerella vaginalis *	34	32.9	0	0	15.8*	<0.01
Ureaplasma species	9	10.0	1	3.3	1.31	>0.05
ВПЧ 16 тип	2	2.2	0	0	0.67	>0.05
Cytomegalovirus	4	4.4	0	0	1,38	>0.05
ВПЧ 45 тип	2	2,2	0	0	0.67	>0.05
Кандида	2	2.2	1	3.3	0.11	>0.05
ВПЧ 33 тип	4	4.4	1	3.3	0.07	>0.05

*Примечание: * достоверность различий показателей (p<0,05) изучена с помощью χ2–Пирсона.*

Анализируя полученные результаты, следует отметить, что у больных с ЭП был выявлен значительно более широкий спектр патогенных агентов, по сравнению с контрольной группой. Наблюдалось формирование 2–3-х компонентных ассоциаций возбудителей.

При исследовании отделяемого цервикального канала у пациенток с основной группы было выявлено 25 возбудителей инфекций, 12 видов урогенитальных, тогда как у пациенток контрольной группы только 4 возбудителя 4 видов.

При исследовании аспиратов из полости матки у больных с ЭП было выявлено 24 патогенных агентов, относящихся к 12 различным видам микроорганизмов, простейших и вирусов, у пациенток контрольной группы было выявлено только 4 патогенных агента 4 видов. У пациенток II группы инфекционные агенты были представлены двумя видами уреаплазм, грибами рода

Candida и ВПЧ 33 типа, выявлявшимися не более, чем у 4% обследованных как в цервикальном канале, так и в полости матки (табл. 13).

Таблица 13. 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	%		
ВПЧ 35 тип	2	2.2	0	0	0.67	>0.05
Mycoplasma hominis	5	5.6	0	0	1.74	>0.05
Ureaplasma parvum *	13	14.4	1	3.3	2.7	>0.05
Ureaplasma urealyticum *	21	23.3	0	0	8.5*	<0.01
Gardnerella vaginalis *	30	33.3	0	0	13.3*	<0.01
Ureaplasma species	8	8.9	1	3.3	1.01	>0.05
ВПЧ 16 тип	2	2.2	0	0	0.67	>0.05
Цитомегаловирус	3	3.3	0	0	1.03	>0.05
ВПЧ 45 тип	2	2.2	0	0	0.67	>0.05
Кандида	2	2.2	1	3.3	0.11	>0.05
ВПЧ 33 тип	3	3.3	1	3.3	0.11	>0.05

*Примечание: * достоверность различий показателей (p<0,05) изучена с помощью χ2–Пирсона*.

Таким образом, в процессе обследования выявлена значительно более высокая инфекционная нагрузка (p<0,05) у пациенток с ЭП по сравнению с контрольной группой.

С целью выявления наличия условно-патогенной микрофлоры в цервикальном канале и полости матки проведено бактериологическое исследование, результаты которого представлены в табл. 14, 15.

Таблица 14. Титры и встречаемость различных микроорганизмов в мазках из цервикального канала у пациенток основной и контрольной групп

Микроорганизм	Основная группа n=90		Контрольная группа n=30		P
	%	Log КОЕ	%	Log КОЕ	
Бифидобактерии	5.5	3.9±2.2*	0	0	<0.001
Лактобациллы	6.6	4.75±0.3*	3.3	4.0±0.5	<0.001
Энтерококк	35.5	4,12±0.61	20	4.12±1.04	>0.05
а-стрептококк	16.6	4.59±0.66	6,6	4.5±0.98	>0.05
b-стрептококк	2.2	3.0±0*	0	0	<0.001
Бациллы	2.2	3.5±0*	0	0	<0.001
Энтеробактер	2.2	3.0±0*	0	0	<0.001
Стафилококк	15.5	2.8±0.67*	6.6	4.5±2.94	<0.001
Клебсиелла	2.2	4.06±0*	0	0	<0.001
Кишечная палочка	6.6	3.75±2.17*	3.3	5.0±0	<0.001
Стрептокок парвус	2.2	4.0±0*	2.2	5.0±0	<0.001
Пепто стрептококк	13.3	4.2±1.02*	6.6	3.5±0.98	<0.001
Пептококк	0	0	0	0	-
Пропиони бактерии	2.2	4.7±0*	0	0	<0.001

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

Таблица 15. Титры и встречаемость микроорганизмов в мазках из полости матки у пациенток в группах

Микроорганизм	Основная группа n=90		Контрольная группа n=30		P
	%	Log КОЕ	%	Log КОЕ	
Бифидобактерии	3.3	3.9 ± 0.6	3.3	3.3±0	0.0001
Лактобациллы	6.6	5.77±0.87	36.6	6±0	>0,05
Энтерококк	10.0	4.63±0.77	13.3	3.83±1.78	0.0008
a-стрептококк	13.3	4.29±0.58*	10.0	5.5±0.98	<0.001
b-стрептококк	3.3	3±0*	0	0	<0.001
Бациллы	3.3	3±0*	0	0	<0.001
Энтеробактер	10.0	3±0*	0	0	<0.001
Стафилококк	10,0	3.87±0.93*	7	6±1.96	<0.001
Клебсиелла	3.3	6±0*	0	0	<0.001
Кишечная палочка	3.3	4.5±4.9	6.6	5.5±0.98	>0.05
Стрептококк парвус	3.3	4±0*	3.3	5±0	<0.001
Пепто стрептококк	10.0	3,91±0.83*	6.6	5±0	<0,001
Пептококк	0	0	0	0	
Пропиони бактерии	3.3	5.7±0	0	0	<0.001

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

При наличии инфекционного агента в цервикальном канале у подавляющего большинства обследованных с ЭП было выявлено инфицирование тем же возбудителем и полости матки, что подтверждает этиологическую значимость отдельных (наиболее часто встречающихся) возбудителей. Вместе с тем,

встречаемость различных видов микроорганизмов значительно различалась в основной и контрольной группах.

Бактериологическое исследование отделяемого цервикального канала и полости матки пациенток в группах ЭП (I группа) позволило выявить значительно более высокую обсемененность полости матки и цервикального канала условно-патогенной микрофлорой ($p<0,001$).

Наиболее часто встречающейся условно-патогенной микрофлорой в группах обследованных являлись грамположительные кокки: энтерококки, α-гемолитические стрептококки, анаэробные стрептококки и стафилококки. Частота выявления энтерококков составляла 10% и 13% в полости матки и 35,5 и 20% в цервикальном канале в I и II группах, соответственно. В полости матки α-гемолитические стрептококки выявлялись у 13.3% и 10.0%, и в цервикальном канале – у 16,6и 6,6% пациенток I и II групп, стафилококки в полости матки 10.0% и 7,0% I и II групп, в цервикальном канале у 15.5 и 6,6% пациенток обеих клинических групп.

Таким образом, 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.

Наиболее широкий спектр других условно-патогенных микроорганизмов был выявлен при исследовании отделяемого полости матки у больных I группы с ПЭ: β-гемолитические стрептококки, бациллы, энтеробактерии, пропионибактерии и др. В то же время, частота выявления перечисленных микроорганизмов была незначительной, 2−4%, при интенсивности колонизации полости матки 3−4 log КОЕ/г, за исключением пропионибактерий – 5.7 log КОЕ/г. Частота выделения и интенсивность колонизации цервикального канала условно-патогенной микрофлорой у пациенток I группы соответствовала показателям для полости матки, или отличалась незначительно для отдельных видов микроорганизмов.

Анализируя полученные результаты с учетом частоты встречаемости и интенсивности колонизации условно-патогенной микрофлорой полости матки и цервикального канала пациенток I и II групп можно сделать вывод, что ведущими патогенными агентами у пациенток с ЭП явились уреаплазмы, грамположительные кокки, энтеробактерии и гарднереллы.

Полученные в нашем исследовании результаты согласуются с литературными данными, свидетельствующими об изменении микробного пейзажа вагинального биотопа в постменопаузе. Микроэкологические нарушения сопровождаются доминированием «фекальной микрофлоры» и микрофлоры кожных покровов, что способствует развитию хронических воспалительных процессов, вызываемых оппортунистическими микроорганизмами. Изменение pH репродуктивного тракта приводит к снижению уровня протективной микрофлоры влагалища – лактобацилл и бифидобактерий, нарастанию титров возбудителя бактериального вагиноза – Gardnerella vaginalis, облигатно-анаэробных бактерий.

Известно, что большое значение в развитии воспалительного процесса играет состояние иммунитета. Нами было проведено изучение показателей гуморального иммунитета на локальном уровне (в полости матки) у пациенток обследованных групп (табл. 16).

При исследовании концентраций иммуноглобулинов в аспиратах из полости матки пациенток обследованных групп 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 0,07мг/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 16. Концентрация иммуноглобулинов в мазках из полости матки у пациенток в основной группе (ЭП) и в группе контроля

Концентрации иммуноглобулинов, мг/мл	Основная группа	Контрольная группа	P
Ig G(мг/мл)	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.*

Средние концентрации иммуноглобулинов в аспирате из полости матки больных с ЭП были достоверно выше (при p от 0.02 до <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.

3.4. Изучение роли гипоксией индуцированного фактора HIF-1α в генезе развития полипов эндометрия в постменопаузе (иммуногистохимические исследования)

В механизмах адаптации тканей к состоянию гипоксии, включая гипоксию опухолевых клеток, ведущую роль играет белковый регуляторный фактор HIF-1α. Гипоксия как типовой патологический процесс в той или иной мере инициирует развитие и сопутствует течению многих заболеваний [28, 37, 122, 123, 124].

Развитие гипоксии усугубляет течение основного заболевания и способствует его прогрессированию. Следует отметить, что гипоксию относят к наиболее характерным чертам опухолей, в связи с чем она стала объектом многих научных исследования в разных областях медицины [38]. Как известно, при

гипоксии, в результате снижения внутриклеточного напряжения кислорода развиваются сначала функциональные, а затем структурные изменения в органах и тканях. в опухолевых тканях ангиогенез протекает очень интенсивно. Это, по - видимому, и является причиной быстрого роста злокачественных опухолей. В различных условиях HIF1α может провоцировать как образование злокачественных опухолей, так и апоптоз. Повышенная экспрессия HIF1α зарегистрирована при всех онкологических заболеваниях человека. Это подтверждается иммуногистохимическими исследованиями биопсий опухолевых тканей. Повышенный уровень HIF1α в этих тканях по сравнению с уровнем в окружающих нормальных тканях обычно коррелирует со степенью риска развития рака.

В проведенном нами исследовании, целью которого явилось комплексное изучение и уточнение патогенетических механизмов развития ЭП в постменопаузе, определение активности экспрессии HIF-1α как основного маркера тканевой гипоксии, а также опухолевого процесса явилось важным этапом работы.

После проведения гистологического исследования и подтверждения характера удаленного полипа, состояния эндоцервикса и эндометрия нами проведено иммуногитохимическое исследование на определение активности экспрессии белка HIF-1α. Данное исследование проведено с целью выявления роли гипоксии, активности гипоксией индуцированного фактора в развитии доброкачественной патологи эндометрия − ЭП. Экспрессию белка HIF-1α оценивали по темно-коричневому окрашиванию различных элементов эндометрия и полипов, а также определяли интенсивность окрашивания.

Маркер гипоксии HIF-1α был определен у 77 пациенток в постменопаузе, из которых 50- с ЭП и 27 пациенток- без доброкачественных изменений эндометрия.

У 20 пациенток (без ЭП) эндометрий был атрофичный постменопаузальный, и представлен редко расположенными простыми

трубчатыми железами, выстланными призматическим эпителием. Среди желез - эндометриоидная строма (рис.13).

При проведении иммуногистхимического исследования с антителом HIF-1α не наблюдали характерного темно-коричневого окрашивания ни в одном из элементов ткани эндометрия (рис. 14). Эпителиальные клетки негативны к антителу.

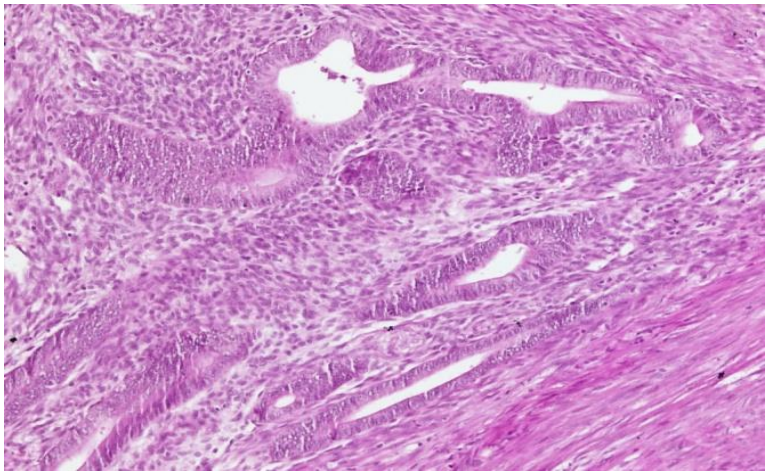


Рисунок 13. Атрофичный эндометрий. Окраска гематоксилин-эозином. х200

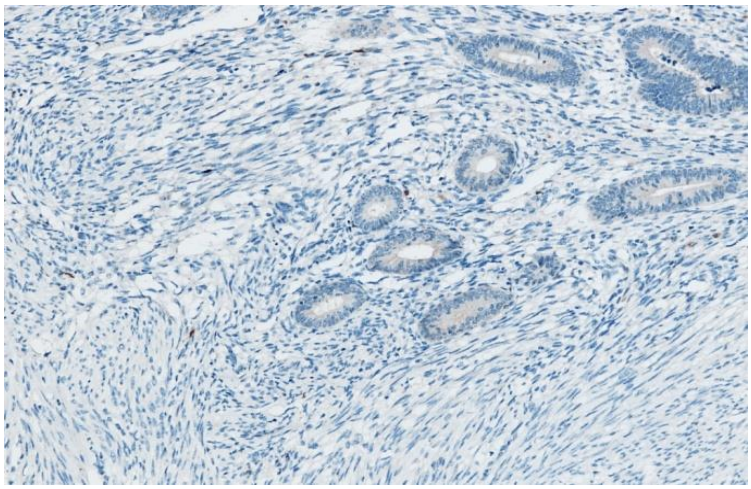


Рисунок 14. Иммунное окрашивание атрофичного эндометрия

При проведении анализа результатов морфологического исследования удаленных полипов была выявлена различная структура полученного материала, что отражено на рис. 15.

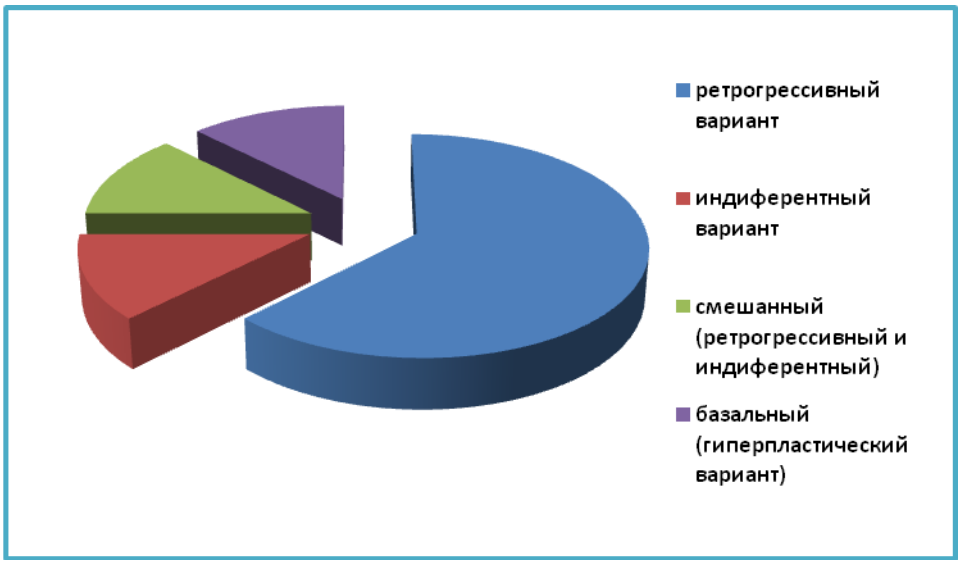


Рисунок 15. Результаты морфологических типов, удаленных эндометриальных полипов в постменопаузе.

Следует отметить, что все полипы (50) в основной 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).

Характерная особенность гистологического строения полипов данного вида – преобладание стромального компонента над железистым. Как и продемонстрировало наше исследование, фиброзно-железистые полипы тела матки встречались в основном у пациенток постменопаузального возраста, имея в своем составе железистый компонент, они имеют относительный риск малигнизации [109].

На представленных ниже рисунках (рис. 16, 17, 18) продемонстрированы результаты морфологического и иммуногистохимического исследования с антителом HIF-1α в полипах.

На рис. 15 изображен фрагмент фиброзно-железистого полипа эндометрия. Железы представлены уплощенными клетками. Эндометриоидная строма замещена фиброзной тканью с воспалительным инфильтратом, преимущественно представленным лимфоидными клетками с морфологией малых лимфоцитов.

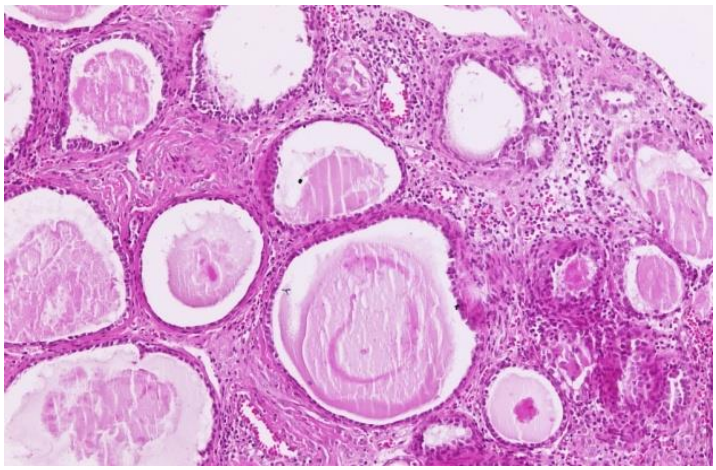


Рисунок 16. Полип эндометрия. Окрашивание гематоксилин-эозином. х200

На рис. 17 представлен фрагмент фиброзно-железистого полипа эндометрия, окрашенный с антителами к HIF1α. В эпителиальных клетках выявлена ядерно-цитоплазматическая реакция с антителами к HIF1α.

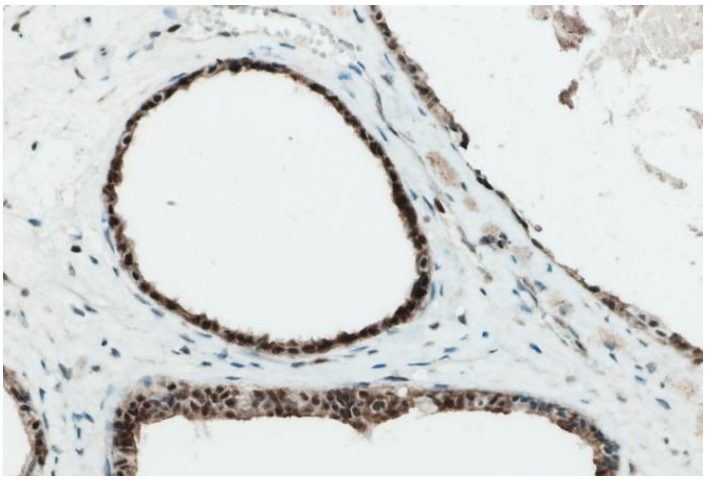


Рисунок 17. Иммунное окрашивание фрагмента фиброзно-железистого полипа эндометрия (HIF1α)

На рис. 18 − фрагмент фиброзно-железистого полипа эндометрия, окрашенный с антителами к HIF1α. В строме наблюдается диффузный воспалительный инфильтрат, в гистиоцитах которого обнаружена ядерно-цитоплазматическая экспрессия HIF1α.

В полипах воспалительная инфильтрация стромы носит скорее диффузный, а не периваскулярный характер.

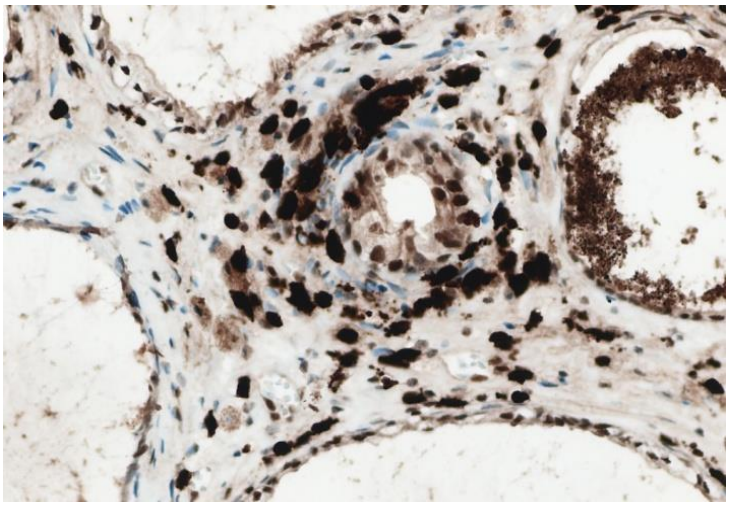


Рисунок 18. Иммунное окрашивание фрагмента фиброзно-железистого полипа эндометрия(HIF1α). Инфильтрат стромы полипа

Следует отметить, что при проведении иммуногистохимических реакций с антителом HIF1α нами не отмечено ни одного случая окрашивания атрофичного неизмененного постменопаузального эндометрия. Напротив же, в препаратах с эндометриальными полипами нами наблюдалось окрашивание эпителия и гистиоцитов антителом HIF1α. Кроме того, в 10 (58,8%) случаях был выявлен гистохимически воспалительный инфильтрат в полипе, который интенсивно окрашивался антителом.

Таким образом, полученные нами результаты окрашивания антителом HIF1α стромы и гистиоцитов фиброзно-железистых полипов эндометрия в постменопаузе свидетельствует о выраженном состоянии локальной гипоксии. Состояние локальной (полость матки- эндометрий) гипоксии, вероятно, обусловлено неблагоприятным фоном для развития данного состояния у пациенток с ЭП. Как мы уже отметили, пациентки этой группы по сравнению с группой контроля анамнестически достоверно чаще применяли внутриматочную контрацепцию, что не могло не повлечь за собой развитие хронических воспалительных процессов эндометрия. Наряду с этим пациентки основной группы чаще ($p<0.05$) страдали воспалительными заболеваниями органов репродуктивной системы и подверга-

лись внутриматочным инструментальным манипуляциям, в том числе и артифициальным абортам ($p<0,05$). Как мы указывали ранее, подавляющее число женщин с ЭП в постменопаузе имели высокую частоту экстрагенитальных заболеваний, в структуре которых преобладали заболевания сердечно-сосудистой системы (ССС), желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), анемии и нарушения жирового обмена, что может быть неблагоприятным фоном для развития гипоксического состояния, в том числе и матки, с последующим развитием патологии эндометрия. Кроме того, достоверно более раннее наступление менопаузы у пациенток основной группы по сравнению с контрольной, это вызвало раннее развитие нарушений процессов эндокринной, иммунной и метаболической адаптации у данного контингента больных. Неблагоприятным фактором в развитии патологического состояния гипоксии у 25 (48,7%) больных основной группы стало длительное течение климактерического синдрома, который, в свою очередь явился, еще одним негативным фактором, способствующим развитию нарушений функции многих органов и систем.

Итак, состояние гипоксии эндометрия, возникающее как результат длительного воздействия на женский организм комплекса неблагоприятных воспалительных, обменно-эндокринных, сердечно-сосудистых факторов, неизбежно явилось одним из звеньев патогенеза ЭП в постменопаузе.

Клинический пример

Пациентка М.67 лет госпитализирована в гинекологическое отделение для лечения патологии эндометрия.

При поступлении пациентка жалоб не предъявляла.

При очередном посещении гинеколога с целью профилактического осмотра, при УЗИ скрининге была выявлена патология эндометрия (полип), занимающий практически всю полость матки.

Из анамнеза известно: родов – 1, без осложнений. Медицинских абортов 3, один из которых был с осложнением в виде эндометрита, по поводу которого лечилась стационарно. Контрацепция – прерванный половой акт.

Гинекологические заболевания: Вторичное бесплодие, эктопия шейки матки, постабортный эндометрит, полип эндометрия. Постменопауза.

Экстрагенитальная патология: нарушение жирового обмена, сахарный диабет 2 типа, компенсация, артериальная гипертензия IIст., 2ст., высокий риск.

Ранее дважды пациентке проводились гистероскопии и выскабливание слизистой тела матки по поводу полипов эндометрия. По гистологическому заключению в обоих случаях гистокартина соответствовала фиброзно-железистому полипу эндометрия.

Учитывая вышеизложенное, пациентка имела высокий риск развития вутриматочной патологии, в этом случае уже во время второй госпитализации по поводу полипа эндометрия необходимо было применить более радикальный метод лечения рецидива полипа – гистерорезектоскопию.

В данном случае нами была применена гистероскопия, проведена оценка эндометриального полипа, состояния эндометрия, устьев маточных труб, эндоцервикса и выполнена гистерорезектоскопия полипа биполярным электродом. Гистологическое заключение: В соскобе из цервикального канала пласты многослойного плоского эпителия без подлежащей ткани с паракератозом, обрывки эпителия, скопления лейкоцитов. В соскобе из полости матки обрывки атрофичного эндометрия, фрагменты фиброзно-железистого полипа эндометрия, ретрогрессивный вариант, скопления лейкоцитов.

На основании данного патоморфологического заключения можно думать об этипатогенетическом воспалительном факторе в возникновении патологии эндометрия у данной пациентки. В следствие чего ей была назначена антибактериальная, иммуномодулирующая и антигипоксанты.

Период наблюдения составил 2 года. При регулярном трансвагинальном УЗ скрининге патологии эндометрия не было выявлено.

3.5. Результаты проведенного лечения патологии эндометрия

Согласно данным литературы ,а также полученных нами данных ведущая роль в возникновении полипов эндометрия принадлежит инфекционному агенту и

иммунным факторам [120, 131, 147]. Особенно это касается периода постменопаузы, когда резко снижается синтез эстрогенов в яичниках, что приводит к замедлению метаболических процессов в эндометрии и понижению резистентности к действию любого повреждающего фактора, в том числе микробного и в результате указанных нарушений развивается хронический процесс в матке, который ведет к диффузной регенерации эндометрия, а затем и к развитию очаговых пролифератов [7, 149, 150], обладающие боле высокой пролиферативной активностью, чем эпителий в окружающей ткани и нормальный эпителтий.

Воспаление имеет колоссальное значение как фактор, вызывающий атрофию и регенерацию в очагах атрофии, и рассматривается как мощный генератор активных форм кислорода и перекисей липидов, имеющих мутагенное и канцерогенное действие. В настоящее время накоплено большое количество фактов, подтверждающих значимость провоспалительных цитокинов в процессах канцерогенеза. Один из ключевых цитокинов, опосредующих воспалительный иммунный ответ, – это интерлейкин-6 (IL-6) [51]. Процесс окисления липидов, вызванный действием свободных радикалов, имеет целый ряд негативных для клетки последствий, одним из которых является синтез простагландинов – важнейших провоспалительных медиаторных молекул. Этот процесс осуществляется через активацию циклооксигеназы 2-го типа (COX-2), катализатор первого этапа синтеза простагландинов в цикле арахидоновой кислоты и которая, согласно современным представлениям, играет важную самостоятельную роль в канцерогенезе [85]. Снижение рецидивов многих опухолей отмечалось при приеме нестероидных противоспалительных препаратов (NSAIDs) – ингибиторов COX-2 [82].

Фактор HIF-1a может быть еще одним связующим компонентом между процессами воспаления и опухолеобразования. Гипоксия-индуцибельный фактор HIF-1a может способствовать развитию состояния хронического воспаления, подавляя гипоксия-зависимый апоптоз нейтрофилов и Т-лимфоцитов [120, 169]. Имеются также данные о том, что фермент COX-2 с помощью образуемого им

простагландина E_2 опосредует IL-1b-индуцированное повышение уровня HIF-1a [91].

Исходя из всего вышесказанного, нами была предложена следующая схема профилактики рецидива ЭП в постменопаузе. Учитывая высокую обсемененность полости матки и цервикального канала условно-патогенной микрофлорой у пациенток с наличием ЭП (I группа), на первом этапе была проведена противовоспалительная терапия с учетом чувствительности высеянной микрофлоры. Предпочтение отдавалось полусинтетическому антибиотику группы тетрациклинов широкого спектра действия, активному в отношении аэробных грамположительных и аэробных грамотрицательных бактерий Юнидокс Солютаб® (доксициклина моногидрат), назначали по 200 мг, длительностью терапии 10 дней, или антибиотику группы макролидов – азалидов, активного в отношении грамположительных кокков, грамотрицательных бактерий и некоторых анаэробных микроорганизмов Азитрокс® (азитромицин), препарат назначали по 1 г 3 раза, с интервалом в 7 дней на 1–7–14 день лечения, курсовая доза – 3 г. В сочетании с антибиотиком назначали производное 5-нитроимидазола, противопротозойный препарат с антибактериальной активностью, который в присутствии смешанной флоры (аэробы и анаэробы) проявляет синергизм с антибиотиками, эффективными в отношении обычных аэробов: Трихопол (1 табл. содержит 250 мг метронидазола). Препарат назначали 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, оказывающее противовоспалительное, анальгезирующее и жаропонижающее действие за счет ингибирования фермента ЦОГ, что приводит к угнетению синтеза простагландинов из арахидоновой кислоты (Индометаци)(indometacin).

По окончании автибактериальной терапии назначали антиоксидантное средство Мексидол® (Mexidol®) (2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат). Мексидол® является ингибитором свободнорадикальных процессов, мембранопротектором, обладающим антигипоксическим, стресспротективным,

ноотропным, противосудорожным и анксиолитическим действием. Он ингибирует перекисное окисление липидов, повышает активность супероксиддисмутазы, повышает соотношение липид–белок, уменьшает вязкость мембраны, увеличивает ее текучесть.

Мексидол® вызывает усиление компенсаторной активации аэробного гликолиза и снижение степени угнетения окислительных процессов в цикле Кребса в условиях гипоксии с увеличением содержания АТФ и креатинфосфата, активацию энергосинтезирующих функций митохондрий, стабилизацию клеточных мембран. Назначали 2 курса терапии по 125 (1 табл.) 2 раза/сут длительностью 2 месяца с перерывом в 2 месяца.

Для уменьшения пролиферативных процессов в эндометрии мы выбрали антигестагенный препарат Мифепристон (Mifepristone), синтетическое стероидное антигестагенное средство, блокирующее действие прогестерона на уровне гестагеновых рецепторов. Гестагенной активностью не обладает, отмечается антагонизм с ГКС (за счет конкуренции на уровне связи с рецепторами). Блокада прогестероновых рецепторов может способствовать как торможению роста опухоли, так и уменьшению пролиферативных процессов в эндометрии. При этом препарат не оказывает неблагоприятное пролиферативное действие на молочную железу. Назначали внутрь в дозе 50 мг 1 раз/сут, длительность лечения - 6 месяцев.

Оценку эффективности проведенного лечения мы оценивали в течение 12 месяцев. Через 3, 6, 9 и 12 месяцев мы проводили трансвагинальное ультразвуковое сканирование для динамического наблюдения за состоянием внутренних женских половых органов, изменения их размеров и структуры, оценки состояния эндометрия на фоне проводимого лечения. При эхографическом исследовании оценивали размеры матки, длину тела матки (ДТМ), передне-задний размер (ПЗ), толщину эндометрия, наличие или отсутствие серозометры, полипов эндометрия, гиперплазии эндометрия, а также размеры и структуру яичников. Через 12 месяцев всем больным с

рецидивом ЭП проводили гистероскопию с РДВ. Изменения состояния эндометрия по данным УЗИ через 3 месяца после начала лечения представлены в таблице 17.

Таблица 17. Данные трансвагинального ультразвукового исследования через 3 месяца лечения (n=90)

Толщина эндометрия (мм)	I группа (n=90)	
	N	%
М-Эхо меньше 5	62	68,9
М-Эхо больше 5	28	31,1

Примечание: статистически значимые различия не выявлены (p≥0,05)

Как видно из таблицы, у 68,9% (62) пациенток патологической УЗ-картины не выявлено, соответственно не было показаний для проведения ГС и РДВ. М-Эхо щелевидное, менее 2-3мм, с эхо-позитивными включениями (фиброз). У 31,1% (28) пациенток М-Эхо было более 5 мм.

Изменение состояния эндометрия по данным УЗИ через 6 месяцев представлены в таблице 18.

Таблица 18. Данные трансвагинального ультразвукового исследования через 6 месяцев (n=90)

Толщина эндометрия (мм)	I группа (n=90)	
	N	%
М-Эхо меньше 5	76	84,4
М-Эхо больше 5	14	15,6

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

Как видно из таблицы, через 6 месяцев после начала лечения патологии эндометрия у 84,4% (76) пациенток основной группы по данным УЗИ выявлена

атрофия эндометрия. М-Эхо щелевидное, менее 5 мм, с Эхо-позитивными включениями (фиброз). В то же время в 2 раза уменьшилось число женщин с М-Эхо более 5 мм – 15,6% (14).

Нам представлялось интересным оценить длительность антипролиферативного действия на эндометрия предложенной схемы лечения, для чего ультразвуковое исследование проводилось через 3 и 6 мес после прекращения лечения.

Изменения состояния по данным УЗИ эндометрия через 3 мес после прекращения лечения представлены в таблице 19.

Таблица 19. Данные трансвагинального ультразвукового исследования через 3 месяца после прекращения терапии (n=90)

Толщина эндометрия (мм)	**I группа (n=90)**	
	N	**%**
М-Эхо меньше 5	73	81,1
М-Эхо больше 5	17	18,9

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

Как видно из таблицы, через 3 месяца после прекращения терапии у 3 (3,3%) пациенток наблюдалось утолщение эндометрия М-Эхо было более 5, т.е. увеличилось на 3,3% или в 2,2 раза в сравнении с числом пациенток на фоне проводимого лечения, что и явилось показанием для повторной ГС с РДВ. У 81,15(73) пациенток основной группы по УЗИ выявлена атрофия эндометрия.

Изменения состояния по данным УЗИ эндометрия через 6 мес после прекращения лечения представлены в таблице 20.

Таблица 20. Данные трансвагинального ультразвукового исследования через 6 месяцев после прекращения терапии (n=90)

Толщина эндометрия (мм)	I группа (n=90)	
	N	%
М-Эхо меньше 5	71	78,9
М-Эхо больше 5	19	11,1

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

Как видно из таблицы, через 6 месяцев после прекращения терапии утолщение эндометрия наблюдалось у 19 (11,1%) пациенток, т.е. число пациенток с М-Эхо более 5 мм увеличилось на 5,6% или в 1,4 раза в сравнении с этим показателем на фоне лечения. У 78,9% (71) пациенток основной группы по УЗИ выявлена атрофия эндометрия.

Как видно из приведенных выше данных, 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 раздельным диагностическим выскабливанием.

Всем пациенткам основной группы было изучено состояние эндометрия при гистероскопии, через 6 месяцев после проведенной терапии представлены в таблице 21.

Таблица 21. 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 раздельного диагностического выскабливания с последующим проведением морфологического исследования полученных соскобов.

Результаты этих исследований отражены в таблице 22.

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.

Таблица 22. 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)

Результаты морфологического и иммуногистохимического исследования с антителом HIF-1α в полипах в эпителиальных клетках выявлена ядерно-цитоплазматическая экпрессия HIF1α.

Критерием эффективности проведенной терапии являлись отсутствие кровотечений, щелевидное М-Эхо при ультразвуковом исследовании, наличие

внутриматочных синехий при "офисной" гистероскопии, отсутствие ткани эндометрия при морфологическом исследовании.

Таким образом, анализируя результаты ультразвукового исследования, гистероскопии с РДВ и гистологическим исследованием удаленных тканей больных с внутриматочной патологией по прошествии 12 месяцев динамического наблюдения, было показана эффективность предложенного нами метода профилактики рецидива ЭП.

ГЛАВА 4.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проблема доброкачественной патологии эндометрия – эндометриальных полипов (ЭП) в постменопаузе активно обсуждается в медицинской литературе. В период постменопаузы на долю ЭП приходится от 39.2 до 64.8% всех видов внутриматочной патологии [17].

В качестве этипатогенетического аспекта исследователи рассматривают такие факторы как возрастная атрофия эндометрия, хронический эндометрит, прием тамоксифена, гормональные и обменно-эндокринные нарушения, приводящие к активации факторов пролиферации и ангиогенеза.

Результаты многочисленных исследований рассматривают эту патологию как неоднородную в этипатогенетическом и патоморфологическом отношении группу [85, 102].

Преобладающим морфологическим вариантом ЭП являются железисто-фиброзные (69,0%) и аденоматозные (16,0%) полипы. Реже встречаются железистые (7,.0%), фиброзные (5,0%), аденоматозные (0,9%) и полипы с малигнизацией (по данным разных авторов от 0,9% до 13,0%) [49, 107]. При этом в постменопаузе в большинстве обнаруженных полипов эндометрия эпителий желез является нефункционирующим [51].

В последнее время большое внимание уделяется исследованиям, направленным на изучение гипоксии как фактора, являющегося триггером опухолевого роста. Особенности роста, развития и метастазирования злокачественных опухолей определяются ростовыми и транскрипционными факторами, среди которых одними из наиболее значимых являются активируемый гипоксией транскрипционный фактор (HIF-1), HIF-индуцируемые инсулиноподобные факторы роста (IGF) и фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) [13, 119]. 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 противоопухолевых средств при молекулярно-направленной терапии, но и профилактических направлений [23, 38, 57].

Для изучения этиопатогенеза ЭП и принципов лечения данной гинекологической патологии на протяжении длительного периода времени применяется широкий арсенал лабораторных (биохимических, гормональных, морфологических, цито- и гистохимических), объективных и инструментальных методов исследования. Внимание к данной мультифакторной проблеме повышено в связи с увеличением роста заболеваемости раком эндометрия во всех экономически развитых странах [2, 88].

ЭП являются одной из наиболее распространенных этиологий аномального маточного кровотечения как у женщин в пре-, так и в постменопаузе [25, 109, 111, 121, 151].

Согласно имеющимся данным, активаторами пролиферативной активности эндометрия являются инфекционные агенты и цитокины, факторы роста, маркеры пролиферации, комплекс экстрацеллюлярного матрикса [58].

На фоне прогрессирующей атрофии эндометрия в постменопаузе неуклонно снижается функция важных биологических барьеров, что способствует возникновению хронического атрофического эндометрита. В дальнейшем длительно и вялотекущий воспалительный процесс приводит к деструктивно-пролиферативным изменениям с нарушением репарации и дифференцировки клеточных структур, развивается фиброз и гиалиноз стромы. Все это является фоном для развития различных ПЭ, в том числе гиперплазии и рака эндометрия [3,34].

Отмечен высокий процент воспалительных заболеваний органов репродуктивной системы, особенно эндометрия, в анамнезе пациенток с раком эндометрия, выявлена корреляционная связь роста лейкоцитарной инфильтрации с глубиной инвазии опухоли [1].

Учитывая актуальность данной темы, была поставлена цель исследования: изучить патогенез эндометриальных полипов у женщин в постменопаузе,

обобщая уже имеющиеся сведения, а также на основании новых аспектов с учетом роли гипоксии в развитии эндометриальных полипов.

Нами проведено сравнительное комплексное изучение взаимосвязи клинических, иммунологических, бактериальных, иммуногистохимических аспектов развития эндометриальных полипов в постменопаузе. Проведен анализ влияния состояния локальной гипоксии на развитие ЭП в постменопаузе.

Было проведено обследование 120 женщин в постменопаузе. Из них: 90 пациенток с эндометриальными полипами (I – основная группа) и 30 женщин с морфологически неизмененным эндометрием в постменопаузе (II – контрольная группа). Диагноз ЭП был поставлен на основании данных УЗИ (ультразвукового исследования) органов малого таза, гистероскопии, раздельного диагностического выскабливания слизистой матки и гистологического исследования соскобов. Пациентки контрольной группы находились на лечении в гинекологических отделениях с патологией, не связанной с патологией эндометрия.

Все пациентки, включенные в исследования, давали согласие на участие в этом исследовани, которое было одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО ДГМУ МЗ РФ.

Поводом для госпитализации обследованных пациенток послужили: аномальные кровотечения из половых путей на фоне постменопаузы у 37 (41,0%) женщин и у остальных пациенток – изменения м-эхо по данным УЗИ при профилактическом осмотре.

Диагноз ЭП был поставлен на амбулаторном этапе во время проведения трансвагинального УЗИ органов малого таза. Проведено стандартное обследование для плановой госпитализации. При УЗ-сканировании определяли размеры и контуры матки, структуру миометрия (не изменен − однородный, неоднородный), наличие миоматозных узлов и их локализация, изучение состояния эндометрия. Оценивали его эхогенность, структуру, толщину эндометрия, однородность его структуры, наличие кистозных включений. Ультразвуковыми критериями ЭП считали наличие в полости матки округлой или овальной формы структуры, как правило с ровными контурами, неоднородной структуры, различной эхогенности.

Иногда в визуализируемых образованиях (полипах) наблюдались единичные или множественные включения. При УЗИ органов малого таза и увеличением толщины эндометрия более 0.4 см в периоде постменопаузы, либо его неоднородности была заподозрена ГЭ.

Всем пациенткам основной, и части контрольной группы была проведена гистероскопия, резектоскопия выявленного полипа.

Оценку полученных данных проводили с учетом возрастных данных, характерных для периода постменопаузы. Морфологическую структуру удаленных полипов и эндометрия оценивали в соответствии с их строением.

В соответствии с поставленными целью и задачами была разработана программа обследования пациенток, предусматривающая комплексное исследование состояния здоровья и изменение его показателей анамнестически и на момент проведения исследования.

Для решения задач по выявлению значимых факторов для развития гиперпластических процессов в эндометрии, нами было проведено иммуногистохимическое исследование маркера гипоксии − гипоксией индуцированного фактора HIF-1α.

Иммуногистохимическое исследование было проведено у 37 пациенток в постменопаузе, из которых 17 женщин были с ЭП и 20 пациенток – без доброкачественных изменений эндометрия.

Сравнительный анализ клинико-анамнестических данных женщин, страдающих ЭП в постменопаузе, выявил определенные особенности. При анализе соматической патологии установлено, что в целом каждая из обследованных женщин имела одно или несколько хронических экстрагенитальных заболеваний. Полученные результаты свидетельствуют о низком индексе здоровья обследованных пациенток. Анализируя данные анамнеза, мы отметили высокую частоту заболеваний сердечно-сосудистой системы, опорно-двигательного аппарата, эндокринной патологии. Мы обратили внимание на тот факт, что пациентки I клинической группы чаще, по сравнению с группой контроля, имели такую экстрагенитальную патологию как 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. Было 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%. Необходимо отметить высокую частоту ($p<0,05$) острых респираторно-вирусных заболеваний у обследованных женщин (в 40,0% в основной и в 20,0% – в контрольной группе), что может указывать на иммунодефицитное состояние женщин в постменопаузальном периоде. По остальным, исследуемым нами нозологиям, достоверных различий в частоте встречаемости в обеих клинических группах не выявлено.

Анализ акушерско-гинекологического анамнеза показал, что с целью контрацепции пациентки основной группы наиболее часто использовали ВМК – 21 (23,4%), по сравнению с контролем – 3 (10.0%) ($p<0,05$). При этом у 8 из них были такие осложнения как экспульсия ВМК, наступление беременности на фоне ВМК и кровотечения, которые потребовали удаления ВМК и выскабливания слизистой полости матки. Известно, что применение ВМК может быть причиной развития хронического эндометрита [19, 79].

В то же время женщины контрольной группы с целью контрацепции достоверно чаще ($p<0,05$) использовали барьерный метод 12 (40,0%), что, по сравнению с другими методами, может являться средством профилактики заболеваний, передающихся половым путем и снижения частоты воспалительных заболеваний. Это было доказано с помощью оценки относительного риска и отношения шансов (RR=0,44; OR=0.32; 95% ДИ 0,24–0,83), при этом чувствительность составила 57%, а специфичность – 20%.

В группе женщин с ЭП отмечено количество беременностей и родов было меньше, но -процент абортов, как искусственных, так и самопроизвольных – выше, чем в группе контроля. Полученные данные подтверждаются исследованиями ряда авторов [9].

Среди пациенток основной группы, имевших 223 беременности, родами закончились только 85 (38,1%) беременностей, а абортами – 95 (42,6%) беременностей, тогда как в контрольной группе количество родов было больше, а абортов 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.

При анализе структуры заболеваний органов репродуктивной системы у пациенток основной группы выявлена достоверно более высокая частота воспалительных заболеваний, оперативных вмешательств, особенно внутриматочных манипуляций по сравнению с группой контроля. Обнаружено, что наиболее часто в анамнезе встречались воспалительные заболевания половых органов (ВЗПО): вульвит, сальпингоофорит, эндометрит, которые в два раза чаще наблюдались в группе обследованных с ЭП, чем в группе контроля и составляли 54 (60,0%) и 8 (26,7%) ($p < 0.01$), соответственно. Было показано, что риск появления ЭП у женщин с ВЗПО достоверно выше (RR=2,25; OR=4,13; 95% ДИ 1,21–4,17), при этом чувствительность составила 87%, а специфичность – 38%. Наши данные согласуются с данными многих авторов. Так, например, По данным Мельниковой Н.С. (2016) в 90,5% наблюдений, независимо от первично выявленного или рецидива железисто-фиброзного полипа эндометрия, в его строме была выраженная воспалительная (лимфо-макрофагальная, с примесью лейкоцитов и/или плазмоцитов) инфильтрация, что свидетельствует о косвенных признаках хронического эндометрита. На воспалительный генез гиперпластических процессов эндометрия указывает в своих исследованиях Табакман Ю.Ю. [60]. Проведенное исследование показало, что примерно у 10% обследованных женщин, как с полипами эндометрия, так и здоровых, в постменопаузе имел место бактериальный вагиноз, который проявлялся отсутствием выраженного лейкоцитоза (лейкоциты до 20 в поле зрения),

наличием обильной смешанной флоры и выявлением «ключевых» клеток во влагалищных мазках. Однако в отличие от группы контроля 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 полученных данных нами показал высокий процент инфицированности половых путей у пациенток с наличием ЭП (I группа), 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%), 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. Анализируя полученные результаты, следует отметить, что у больных с ЭП был выявлен значительно более широкий спектр патогенных агентов, по сравнению с контрольной группой. Наблюдалось формирование 2–3-х компонентных ассоциаций возбудителей.

Ряд исследователей, Макаров О.В. и соавт. (2010) разработали способ оценки микробиоценоза полости матки у женщин с полипами эндометрия в постменопаузальном периоде и доказали, что в этот возрастной период характерен высокий инфекционный индекс и снижение локального гуморального иммунитета [32]. Также роль воспалительного процесса в этиологии и патогенезе злокачественных образований эндометрия изучили в своем исследовании Адамян Л.В. с соавт. (2015). Отмечен высокий процент воспалительных заболеваний органов репродуктивной системы, особенно эндометрия, в анамнезе пациенток с раком эндометрия, выявлена корреляция роста лейкоцитарной инфильтрации с глубиной инвазии опухоли [2].

Учитывая особенности патогенеза инфекционно-воспалительных заболеваний женских половых органов, нам представлялось целесообразным провести анализ взаимосвязи микрофлоры и иммуноглобулинов в норме и при

патологических состояниях. Нами 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 I и II групп находилась в пределах 4-6 log КОЕ/г.

Анализируя полученные результаты с учетом частоты встречаемости и интенсивности колонизации условно-патогенной микрофлорой полости матки и цервикального канала пациенток I и II групп можно сделать вывод, что 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.

Полученные результаты согласуются с литературными данными, свидетельствующими об изменении микробного пейзажа вагинального биотопа в постменопаузе [9].

Микроэкологические нарушения сопровождаются доминированием «фекальной микрофлоры» и микрофлоры кожных покровов, что способствует развитию хронических воспалительных процессов, вызываемых оппортунистическими микроорганизмами. Изменение pH репродуктивного тракта приводит к снижению уровня протективной микрофлоры влагалища – лактобацилл и бифидобактерий, нарастанию 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 обследованных групп.

При исследовании концентраций иммуноглобулинов в аспиратах из полости матки пациенток обследованных групп 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 0,07мг/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.

Средние концентрации иммуноглобулинов в аспирате из полости матки больных с ЭП были достоверно выше (при p от 0.02 до <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.

По остальным нозологическим формам сопутствующей гинекологической патологии достоверной разницы в частоте встречаемости в обеих клинических группах нами выявлено не было. Следует отметить, что у пациенток с ЭП в анамнезе чаще, чем в группе сравнения были проведены раздельные диагностические выскабливания слизистой матки – 51 (56,7%) и 4 (13,3%) соответственно ($p<0,01$). Наряду с этим пациентки основной группы достоверно чаще ($p<0,05$) страдали воспалительными заболеваниями органов репродуктивной системы и подвергались внутриматочным инструментальным манипуляциям. Проведенный нами анализ связи времени наступления менопаузы с риском развития ЭП показал, что риск возникновения 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), при этом чувствительность составила 66%, а специфичность – 16%. Однако в группе пациенток с ЭП имелась тенденция к более раннему прекращению менструации. Так, менопауза в возрасте до 45 лет у женщин с ЭП наблюдалась в 2 раза чаще и почти в 3 раза чаще в возрасте от 45 до 50 лет, чем в контрольной группе. Менопаузальный синдром у женщин, страдающих ЭП имел длительное течение, почти у половины обследованных продолжался и после наступления менопаузы.

В процессе проведения статистического анализа обращало на себя внимание наличие у каждой четвертой пациентки основной группы в анамнезе полипов цервикального канала и /или эндометрия 18 (2,0%) и в 14 (15,5%) случаев − ги-

перплазия эндометрия, которые не встречались в контрольной группе. У 30 (33,3%) пациенток было подтверждено наличие хронического эндометрита (наличие воспалительных инфильтратов, состоящих преимущественно из лимфоидных элементов, очагового фиброза стромы и склеротических измененных стенок спиральных артерий эндометрия).

При проведении анализа результатов морфологического исследования удаленных полипов была выявлена различная структура полученного материала. Следует отметить, что все полипы (50) в исследуемой группе имели характер фиброзно-железистых, причем 70% из них имели ретрогрессивный вариант, 10% полипов – индиферентный, 10% – смешанный (ретрогрессивный и индиферентный) и 10% – базальный (гиперпластический вариант). Характерная особенность гистологического строения полипов данного вида − преобладание стромального компонента над железистым. Имея в своем составе железистый компонент, они имеют относительный риск малигнизации [109].

Для решения задач по выявлению значимых факторов для развития гиперпластических процессов в эндометрии, нами было проведено иммуногистохимическое исследование маркера гипоксии − гипоксией индуцированного фактора HIF-1α. Исследование проведено у 37 пациенток в постменопаузе, из которых 17 были с ЭП и 20 пациенток – без доброкачественных изменений эндометрия.

При проведении иммуногистохимического исследования с антителом HIF-1α не наблюдалось характерного темно-коричневого окрашивания маркера ни в одном из элементов ткани эндометрия у пациенток II клинической группы (без полипов). Эпителиальные клетки нормального атрофичного эндометрия негативны к антителу.

Напротив же, в препаратах с эндометриальными полипами мы наблюдали окрашивание эпителия и гистиоцитов антителом HIF-1α. Кроме того, в 10 (58,8%) случаях был выявлен гистохимически воспалительный инфильтрат в полипе, который интенсивно окрашивался антителом, что согласуется с данными Медведской С.Е. [37], согласно исследованиям которой процесс развития

очаговой гиперплазии в постменопаузе складывается из следующих этапов: 1) атрофия эндометрия, 2) хронический атрофический эндометрит, 3) дегенеративно-пролиферативные изменения эндометрия с образованием микрополипов,4) формирование микрополипов [33]. Кроме того, полученные нами данные о роли гипоксии в развитии ЭП, полностью нашли свое подтверждение в исследованиях ряда ученых. Так, по данным З.И. Микашинович (2014), О.Г. Саркисян (2016), формирование атрофических процессов слизистой оболочки стенки влагалища представляет собой цепь молекулярных реакций, обусловленных гипоксией, которая изменяет метаболический статус влагалища [35, 50]. Данный факт полностью согласуется с полученными в наших исследованиях данными. Однако следует заметить, что проведенные исследования касались изучения вопросов гипоксии, но в них не проводилось изучение основного маркера гипоксического состояния с позиций опухолевого роста и роли HIF-1α как основного маркера состояния гипоксии в опухолевых тканях.

Согласно данным Н.А. Шешуковой, (2012), у пациенток с указанием в анамнезе на высокую частоту внутриматочных манипуляций и наличием хронического эндометрита относительный риск развития ЭП соответственно в 11 и 10 раз выше, чем в популяции, что свидетельствует о наличии выраженной причинно-следственной связи между данными патологическими процессами и развития патологии эндометрия [71]. Автором при хроническом эндометрите выявлены интенсивные процессы склерозирования, сопровождающиеся накоплением продуктов экстрацеллюлярного матрикса и формирование пипоксии, оптимальное условие для рецидивирования ГПЭ и опухолевой трансформации эндометрия, что подтверждается полученными нами данными. Так, РДВ слизистой матки в анамнезе встречалось в 4 раза чаще у пациенток с ЭП, чем у здоровых.

Таким образом, проведенный нами анализ полученных результатов окрашивания антителом HIF-1α стромы и гистиоцитов фиброзно-железистых полипов эндометрия в постменопаузе свидетельствует о состоянии выраженной

локальной гипоксии (полость матки − эндометрий), вероятно, обусловленное неблагоприятным фоном для развития данного состояния у пациенток с 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 высеяной из полости матки и цервикального канала условно-патогенной микрофлоры. Мы отдали предпочтение 2 препаратам, бдагодаря их активности в отношении аэробных грамположительных и аэробных грамотрицательных бактерий: полусинтетическому антибиотику группы тетрациклинов, который назначали по 100 мг 2 раза 7–10 дней или антибиотику группы макролидов - азалидов – по 1 г 3 раза с интервалом в 7 дней на 1–7–14 день лечения, курсовая доза – 3 г. В сочетании с одним из антибиотиков назначали производное 5-нитроимидазола (трихопол®), эффективный в отношении аэробов и анаэробов, по 500 мг (2 табл.) 2 раза/сут в течение 7 дней.

Одновременно, с целью ингибирования ЦОГ и угнетения синтеза простагландинов 2 раза/сут в течение 10 дней назначали нестероидное противовоспалительное средство, производное индолуксусной кислоты индометацин 50 мг ректально. Вторым этапом по окончании атибактериальной 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.

Синтетическое стероидное антигестагенное средство Мифепристон внутрь в дозе 50 мг 1 раз/сут, длительность лечения – 6 месяцев нами было выбрано из-за его антипролиферативного действия на эндометрий.

Эффективность предложенного метода профилактики рецидива ЭП оценивали в течение 12 месяцев. Через 3, 6, 9 и 12 месяцев мы проводили трансвагинальное ультразвуковое сканирование для динамического наблюдения за состоянием внутренних женских половых органов, изменения их размеров и структуры, оценки состояния эндометрия, при этом оценивали размеры матки, длину тела матки (ДТМ), передне-задний размер (ПЗ), толщину эндометрия, наличие или отсутствие серозометры, полипов эндометрия, гиперплазии эндометрия, а также размеры и структуру яичников. 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. 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).

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 утолщение эндометрия, 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 81,15% (73) пациенток основной группы по УЗИ выявлена атрофия эндометрия.

Число пациенток с М- Эхо более 5 мм увеличилось на 5,6% или в 1,4 раза через 6 месяцев после прекращения терапии утолщение эндометрия и составило у 19 (11,1%). 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 раздельным диагностическим выскабливанием.

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 раздельного диагностического выскабливания с последующим проведением морфологического исследования полученных соскобов.

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.

По результатам морфологического и иммуногистохимического исследования с антителом HIF-1α в полипах в эпителиальных клетках выявлена ядерно-цитоплазматическая экпрессия HIF1α.

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.

Таким образом, анализируя результаты ультразвукового исследования, гистероскопии с РДВ и гистологическим исследованием удаленных тканей пациенток постменопаузального возраста с внутриматочной патологией по прошествии 12 месяцев динамического наблюдения была показана эффективность предложенного нами метода профилактики рецидива ЭП.

ВЫВОДЫ

1. Факторами риска возникновения полипов эндометрия в постменопаузе являются: высокая частота экстрагенитальных заболеваний, особенно - сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта, анемия 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 HIF1α. Иммуногистохимическое исследование показало наличие гипоксией индуцированного фактора HIF1α только в ЭП и отсутствие его в окружающем эндометрии. Кроме того, в 10 (58,8%) случаях гистохимически был выявлен воспалительный инфильтрат в полипе, который интенсивно окрашивался антителом к HIF 1*a*.

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.

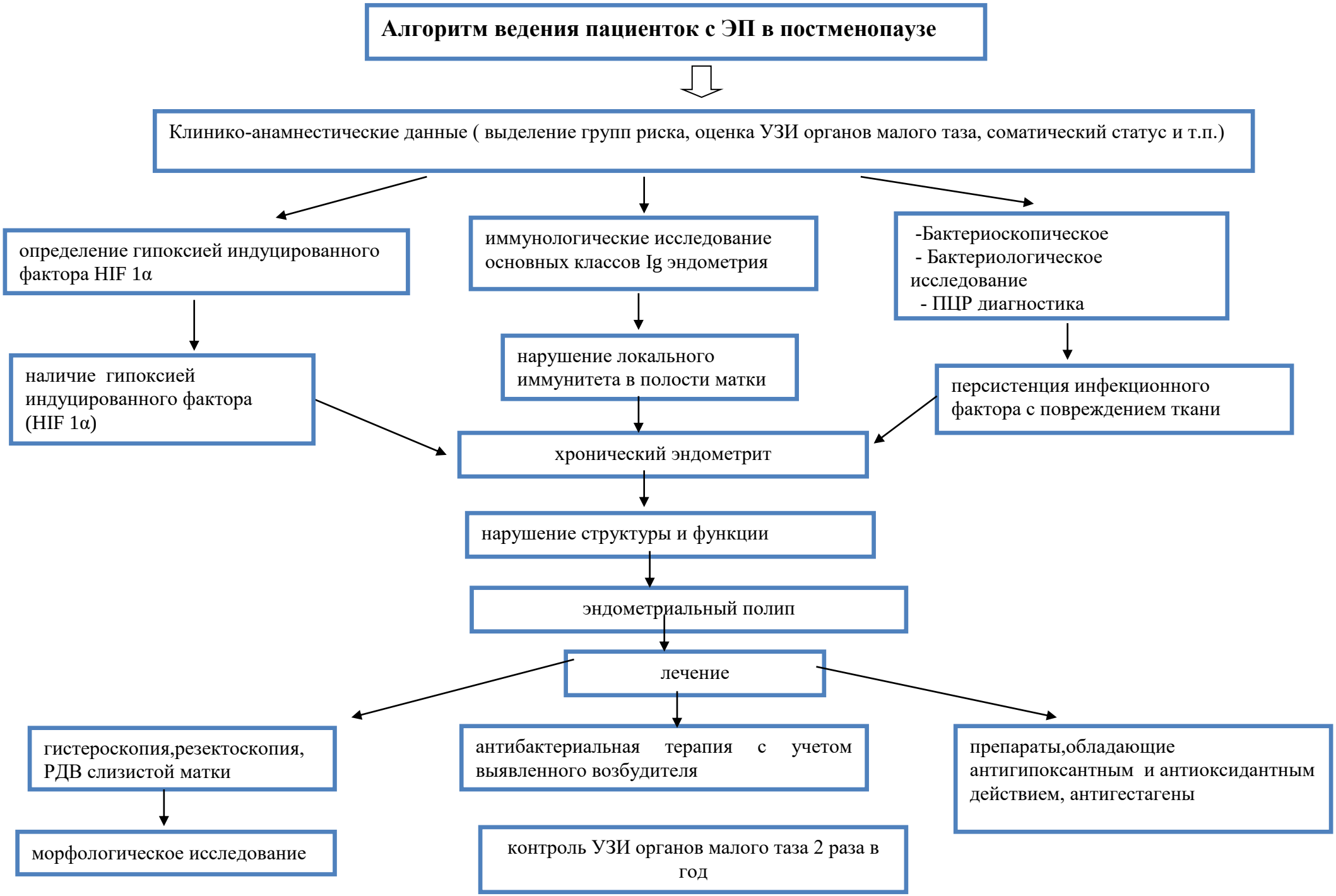
3. У пациенток с наличием факторов риска (высокая частота воспалительных заболеваний, внутриматочных манипуляций и нарушения репродуктивной функции в анамнезе) показано исследование микробиоценоза половых путей с проведением бактериоскопического, бактериологического исследования, ПЦР – диагностики для 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-1α, 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 послеоперационной терапии (после хирургического удаления ЭП и их морфологической верификации), помимо общепринятых антибактериальных, лекарственные средства таргетной терапии: антиоксиданты

и антигестагены для профилактики рецидивов заболевания и возможности малигнизации.

6. На основании результатов комплексного исследования микробиоты половых путей с учетом локального иммунитета и гипоксией индуцированного фактора HIF1α, разработан алгоритм и оптимизирована тактика ведения пациенток с ЭП в постменопаузе с целью профилактики рецидива пролиферативных процессов.


Алгоритм ведения пациенток с ЭП в постменопаузе
Клинико-анамнестические данные (выделение групп риска, оценка УЗИ органов малого таза, соматический статус и т.п.)
определение гипоксией индуцированного фактора HIF 1α
иммунологические исследование основных классов Ig эндометрия
-Бактериоскопическое
- Бактериологическое исследование
- ПЦР диагностика
наличие гипоксией индуцированного фактора (HIF 1α)
нарушение локального иммунитета в полости матки
персистенция инфекционного фактора с повреждением ткани
хронический эндометрит
нарушение структуры и функции
эндометриальный полип
лечение
гистероскопия,резектоскопия, РДВ слизистой матки
антибактериальная терапия с учетом выявленного возбудителя
препараты,обладающие антигипоксантным и антиоксидантным действием, антигестагены
морфологическое исследование
контроль УЗИ органов малого таза 2 раза в год

Список сокращений и условных обозначений

ВЗОМТ	Воспалительные заболевания органов малого таза
ВМК	Внутриматочный контрацептив
ВОЗ	Всемирная организация здравоохранения
ВПЧ	Вирус папиломы человека
ГПЭ	Гиперпластические процессы эндометрия
ЖКТ	Желудочно-кишечный тракт
МГТ	Менопаузальная гормональная терапия
ООН	Организации Объединенных Наций
ПГСГ	Глобулин, связывающий половые гормоны
ППЭ	Пролиферативные процессы эндометрия
ПЦР	Полимеразная цепная реакция
РЭ	Рак эндометрия
ССС	Сердечно-сосудистая система
ХЭ	Хронический эндометрит
ЭП	Эндометриальные полипы
ECM	Экстрацеллюлярный матрикс
EGF	Эпидермальный фактор роста
EIN	Endometrial intraepithelial neoplasia
EWG	Европейской рабочей группы
HIF-1 α	Гипоксией индуцированной фактор
IGF	Инсулиноподобные факторы роста
Ki67	Биомолекулярный маркер активной пролиферации
VEGF	Фактор роста эндотелия сосудов
TGF	Трансформирующий фактор роста

Список литературы

1. Алиева К.У., Смольникова В.Ю., Дюжева Е.В. и др. Современные подходы к комплексной оценке и подготовке эндометрия у пациенток программы ЭКО (обзор литературы) // Гинекология. - 2012. - Т.14, №3. - С. 16-1

2. Адамян Л.В., Зайратьянц О.В., Сонова М.М., Мельникова Н.С. «Бессимптомные» полипы эндометрия в пожилом и старческом возрасте: есть ли риск малигнизации? /Л.В. Адамян, // Материалы IX Международного конгресса по репродуктивной медицине. – М., 2015. – С. 212-213.

3. Адамян Л.В., Мельникова Н.С., Козлова О.В. Особенности диагностики и лечения патологических процессов эндометрия у пациенток пожилого и старческого возраста // Материалы VIII Международного конгресса по репродуктивной медицине. – М., 2014. – С. 7-8.

4. Антонеева И. И., Петров С. Б. Маркеры апоптоза и пролиферации опухолевых клеток в динамике прогрессирования рака яичника // Онкология. – 2008. – №2. – С. 234-237.

5. Аскольская С.И., Коган Е.А., Сагиндыкова Р.Р. Частота выявления эндометриоидной аденокарциномы у пациенток перименопаузального периода с предоперационным диагнозом атипической гиперплазии эндометрия (клинико- морфологическое и имуногистохимическое исследование) // Акушерство и гинекология.2014.№9. С.59–62.

6. Ашрафян Л.А., Киселев В.И. Опухоли репродуктивных органов (этиология и патогенез). – М., 2008. – 208с.

7. Буланов М.Н. Ультразвуковая гинекология. т.1-2. М.: Видар-М; 2012.

8. Бабушкина И.В., Сергеева А.С., Пивоваров Ю.И. и др. Структурные и функциональные особенности сосудистого эндотелия // Кардиология. - 2015. - Т.55, №2. - С. 82-86.

9. Барабадзе Б. З. Рецидивы эндометриальных гиперплазии и полипов в период перименопаузы и постменопаузы. // автореф. дис… канд. мед: наук: 14.00.01 / Б.З. Барабадзе. – Пермь, 2012. – 20 с.

10. Батиян Т. С. Роль инфекции в генезе полипов эндометрия в постменопаузе. // автореф. дис… канд. мед: наук: 14.00.01 / Т.С. Батиян.– М., 2012. – 20 с.

11. Белокриницкая Т.Е., Фролова Н.И., Глотова Е.Ю., Герасимович Н.Б., Мальцева Т.В., Чеузова А.Н., Белозерцева Е.П., Ананьина Д.А. Эффективность интравагинальной пелоидотерапии грязями Мертвого моря у женщин с бесплодием. Акушерство и гинекология. 2014; 7: 68-73.

12. Берштейн Л.М. Онкоэндокринология: традиции, современность и перспективы./ Л.М. Берштейн – Санкт - Петербург: Наука. – 2004. – 340 с.

13. Бочкарева Н.В., Коломиец Л.А., Кондакова И.В., Чернышова А.Л. Инсулиноподобные факторы роста и связывающие их белки в патогенезе рака эндометрия // Сибирский онкологический журнал.– 2008. – № 3. С. 86-93.

14. Войташевский К.В., Симоновская Х.Ю., Руднева О.Д. и др. Овариальный резерв и фертильность: сложности XXI века. Рациональный подход к сохранению репродуктивного резерва как залог фертильности и осознанного деторождения. Информационное письмо // Под ред. В.Е. Радзинского. - М.: Status preasense, 2015. - 24 с.

15. Герилович Л.А. Клиническое значение предикторов ангиогенеза и эндотелиальной дисфункции в прогнозировании исходов программ вспомогательных репродуктивных технологий: дис. ... канд. мед, наук. - КрасГМУ, 2015. - 112 с.

16. Гомболевская Н.А., Бурменская О.В., Демура Т.А., Марченко Л.А., Коган Е.А., Трофимов Д.Ю., Сухих Г.Т. Оценка экспрессии мРНК генов цитокинов в эндометрии при хроническом эндометрите // Акушерство и гинекология. –2013. – № 11. – С. 35-40.

17. Гомболевская Н.А., Марченко Л.А., Муравьева В.В. Состав микрофлоры эндометрия у женщин с хроническим эндометритом // Материалы XXV междунар. конгресса с курсом эндоскопии «Новые технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний». –2012.– С. 80.

18. Гомболевская Н.А., Марченко Л.А., Муравьева В.В. Современные методы лечения пациенток с хроническим эндометритом. Акушерство и гинекология. 2015; 12: 39-45.

19. Горных О. А., Самойленко В.В., Биштави А.Х., Каниболоцкий А.А. и др. Гиперплазия и предрак эндометрия //Опухоли женской репродуктивной системы. – 2011. – № 4. – С. 59-63.

20. Гус, А.И. Ультразвуковая диагностика в акушерстве и гинекологии понятным языком / А. И. Гус, пер. с англ. – М.: Практическая медицина, 2014. – 304 с

21. Дзигуа М.В. Медицинская помощь женщине с гинекологическими заболеваниями в различные периоды жизни. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. 360 с.

22. Дзюбий Т.И., Протасова А.Э., Раскин Г.А., Цыпурдеева А.А., Тапильская Н.И. Значение метода иммуноцитохимического исследования в диагностике предрака эндометрия. Журнал акушерства и женских болезней. 2013; 62:5:35-40

23. Доброхотова Ю.Э., Ганковская Л.В., Боровкова Е.И., Залесская С.А., Свитич О.А., Филина А.Б., Быстрицкая Е.П., Зайдиева З.С., Арутюнян А.М., Степанянц И.В. Совершенствование тактики ведения беременных с дисплазией шейки матки путем коррекции показателей врожденного иммунитета. Акушерство и гинекология. 2018; 12: 42-49.

24. Думановская М.Р., Чернуха Г.Е., Асатурова А.В., Коган Е.А. Частота выявления и структура гиперплазии эндометрия в различные возрастные периоды. Акушерство и гинекология. 2015; 3:40-44. (In Russ.).

25. Зайдиева Я.З. Аномальные маточные кровотечения на фоне менопаузальной гормональной терапии //Альманах клинической медицины.-2015- Март;37:-С.100-104.

26. Илюхин С. А., Новиков В. Е. Влияние антигипоксантов на эффективность кислоты ацетилсалициловой при остром воспалении // Вестник Смоленской гос. мед. академии. — 2012. — Т. 11, № 4. — С. 46–51.

27. Кирова Ю. И. Влияние гипоксии на динамику содержания HIF-1альфа в коре головного мозга и формирование адаптации у крыс с различной резистентностью к гипоксии // Пат. физиол. и эксперим. терапия. — 2012. — № 3. — С. 51–55.

28. Коган Е.А., Сатаров Ш.Н., Саркисов С.Э., Бойко М.А., Мамиконян И.О. Рецепторный статус полипов эндометрия у женщин в постменопаузе // Акушерство и гинекология. – 2014. – № 2. – С. 60-66.

29. Кондриков Н.И., Могиревская О.А., Пашков В.М. Гиперпластические процессы эндометрия: иммуногистохимическое исследование. Материалы VI Российского форума «Мать и дитя» 2014;380-381.

30. Левченкова О. С., Новиков В. Е., Пожилова Е. В. Фармакодинамика и клиническое применение антигипоксантов // Обзоры по клин. фармакологии и лек. терапии. — 2012. — Т. 10, № 3. — С. 3–12.

31. Левина А.А., Макешова А.Б., Мамукова Ю.И. и др. Регуляция гомеостаза кислорода. Фактор, индуцированный гипоксией (HIF) и его значение в гомеостазе кислорода // Педиатрия. – 2009 –№4. – С.92-98.

32. Лысенко О. В. Фактор роста эндотелия сосудов при гиперпластических процессах, полипах, раке эндометрия в различные возрастные периоды //Проблемы репродукции. – 2014. – № 4. – С. 15-20.

33. Лысенко О.В., Занько С. Н. Гиперпластические процессы эндометрия в различные возрастные периоды: исследование цитокинового статуса и содержания SFAS-лиганда //Акушерство и гинекология. – 2011. – № 4. –Р. 63-68.

34. Маринкин И.О., Трунченко Н.В., Серяпина Ю.В., Никитенко Е.В., Макаров К.Ю., Кулешов В.М., Айдагулова С.В. Хронический эндометрит с нормальным и тонким эндометрием в динамике реабилитации пациенток репродуктивного возраста: ультразвуковые и гистологические корреляции. Проблемы репродукции. 2017; 23(1): 29-36. doi: 10.17116/repro201723129-36.

35. Макаров О. В., Свиридов Н. К., Сергеев П. В.. Влияние гестагенотерапии на клинические и биохимические параметры у больных с атипической гиперплазией эндометрия //Вопросы онкологии. – 2000. – № 5. – С. 570-573.

36. Макаров О.В., Савченко Т.Н., Алешкин В.А. и др.. Способ оценки микробиоценоза полости матки у женщин с полипами эндометрия в постменопаузальном периоде / О.В. Макаров, Т.Н. Савченко, В.А. Алешкин и др.; Патент № 2430365 РФ МПК. – 2010

37. Медведская С. Е. Принципы лечения очаговой гиперплазии эндометрия в постменопаузе //Вестник Витебского государственного медицинского университета. – 2005. – № 4. – С.44-48.

38. Мельникова Н.С. Патологические процессы в эндометрии у пациенток пожилого и старческого возраста: клинико морфологические особенности.//автореф. дисс....канд. мед. наук: 14.00.01/ Н.С.Мельникова. – М., 2015. – 23с.

39. Мельникова Н.С., Адамян Л.В., Козлова О.В., Кособуко С.А., Онегин М.А. Оптимизация тактики ведения пациенток пожилого и старческого возраста с внутриматочными патологическими процессами. *Врач-аспирант*. 2013;6:2:61: 289-299. . (In Russ.).

40. Микашинович З. И., Саркисян О. Г. Метаболическая перестройка в ткани влагалища женщин, больных атрофическим кольпитом, в перименопаузальном периоде //Геронтология. – 2014.– № 3. – С. 273 – 285.

41. Момот А.П., Томилина О.П., Молчанова И.В. и др. Роль нарушений гемостаза и фибринолиза, а также их терапевтической коррекции, в исходах ЭКО и ранних репродуктивных потерях // Проблемы репродукции. - 2014. - №4. - С. 58-61.

42. Моргун А.В., Овчаренко Н.В., Таранушенко Т.Е., Устинова Т.И., Окунева О.С., Антонова С.К., Гилязова Д.Ф., Успенская О.А., Салмина А.Б. Маркеры апоптоза и нейроспецифические белки в диагностике перинатальных поражений центральной нервной системы у новорожденных детей. Сибирское медицинское обозрение. 2013; 3: 3–10.

43. Новиков В. Е., Левченкова О. С. Гипоксией индуцированный фактор (HIF-1α) как мишень фармакологического воздействия //Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2013. – № 2. – С.8-16.

44. Новиков В. Е., Пожилова Е. В., Левченкова О. С. Перспективы применения ингибиторов фактора адаптации к гипоксии в медицинской практике //Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2015.– №3. – С.9-17.

45. Новиков В.Е., Левченкова О.С. Ингибиторы регуляторного фактора адаптации к гипоксии. Вестник Смоленской государственной медицинской академии.– 2014. – № 1. – С.40-45.

46. Овчарук Э. А. Хронический аутоиммунный эндометрит как одна из главных причин нарушения репродуктивной функции (обзор литературы) //Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. – 2013. – №. 1. – С. 224.

47. Шамилова Н.Н., Марченко Л.А., Донников А.Е. и др. «Перегрузка организма железом» как одна из возможных причин формирования преждевременной недостаточности яичников // Акушерство и гинекология. - 2013. - №6. - С. 46-52.

48. Панина А.И., Чувараева А.А., Волошина А.В., Волошин В.В., и др.. Клинико-морфологическая характеристика полипов эндометрия у женщин в постменопаузе и возможность их малигнизации. // Международный студенческий научный вестник. – 2015. – № 2. – С.2

49. Петров Ю. А. Роль иммунных нарушений в генезе хронического эндометрита //Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. – 2011. – № 6. – С.282-289

50. Позднякова А.А., Марченко Л.А., Рунихина Н.К. и др. Преждевременная недостаточность яичников и сердечно-сосудистые заболевания // Акушерство и гинекология. - 2015. - №8. - С. 47-52.

51. Рымашевский А. Н., Воробьев С.В., Андрющенко Ю. А. Патогенетические особенности развития полипов эндометрия у больных с ожирением в постменопаузе. // Вестник новых медицинских технологий. -2011.- Т.XVIII. -№ 4. -С.109−111.

52. Рымашевский А. Н., Воробьев С. В., Андрющенко Ю. А. Клиническая эффективность комбинированной оперативной и гормонально-метаболической терапии полипов эндометрия у женщин с ожирением в постменопаузе //Современные проблемы науки и образования. – 2011. – № 3. – С. 1-6.

53. Савельева Г. М., Бреусенко В.Г., Голова Ю.А., Мишиева О.И., Ивановская Т.Н. Гиперпластические процессы эндометрия в пре- и постменопаузе. Методы терапии //Онкогинекология. – 2012. – №1. – С. 43-46.

54. Савельева Г.М., Бреусенко В.Г., Карева Е.Н., Голова Ю.А., Тихонов Д.А., Ивановская Т.Н. Патогенез полипов эндометрия у пациенток в пре- и постменопаузе. Экспрессия генов рецепторов эстрадиола и прогестерона в их ткани./Акуш. и гин.. –2015. – №3. – С.33-39.

55. Савченко Т. Н., Воропаева Е. А., Батиян Т. С., Мельников А. В. и др. Состояние микробиоценоза и локального иммунитета у пациенток с полипами эндометрия в постменопаузе //Доктор. Ру. – 2011. – № 9-1. – С. 33-39.

56. Сапрыкина Л. В., Доброхотова Ю. Э., Литвинова Н. А. Гиперпластические процессы эндометрия: вопросы этиопатогенеза, клиники, диагностики, лечения //Лечебное дело. – 2011. – № 3. – С. 4-8.

57. Стрижаков А.Н., Кушлинский Н.Е., Шахламова М.Н., Исаева Э.А., Колосов Е.А., Рощина Е.Г. Дифференцированный подход к диагностике и тактике ведения больных с гиперпластическими процессами эндометрия в постменопаузе. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2014; 1:5-14.

58. Саркисян О.Г. Биохимические механизмы атрофии у женщин в постменопаузе диагностика атрофии при гипоксии. //автореф. дис... д-ра мед. наук: 03.01.04 / О.Г. Саркисян. – Ростов-на-Дону, 2016. – 26с.

59. Саттаров Ш. Н., Коган Е.А., Саркисов С.Э., Мамиконян И.О., Бой ко М.А., Гюрджян С.А. Молекулярные механизмы патогенеза полипов эндометрия в постменопаузе //Акушерство и гинекология. – 2013. – №. 6. – С. 17-22.

60. Сндоян А. В., Ермаков А. Н. Иммунологическая перестройка при хроническом воспалении слизистой оболочки матки //Молодой ученый. – 2016. – №. 22-1. – С. 39-43.

61. Спирина Л. В., Юнусова Н. В., Кондакова И.В., Коломиец Л.А., Коваль В.Д. и др. Протеолитическая регуляция экспрессии ростовых факторов и HIF-1 при раке эндометрия //Сибирский онкологический журнал. – 2012. – № 2. – С.50

62. Стражеско И.Д., Ткачева О.Н. Клеточные механизмы морфологических и функциональных изменений артериальной стенки с возрастом и роль терапии статинам в их профилактике // Кардиология. - 2015. -Т.55, №7. - С. 89-96.

63. Солкин А. А., Белявский Н. Н., Кузнецов В. И., Николаева А. Г. Основные механизмы формирования защиты головного мозга при адаптации к гипоксии // Вестник ВГМУ. — 2012. — Т. 11, № 1. — С. 6–14.

64. Соколова Т.М., Яговкина Н.В. Коррекция вегетативных и психоэмоциональных нарушений при климактерическом синдроме // Проблемы репродукции. 2014. № 6. С. 92–94.

65. Табеева Г.И., Шамилова Н.Н., Жахур Н.А. и др. Преждевременная недостаточность яичников - загадка XXI века // Акушерство и гинекология. - 2013. - №12. - С. 16-21.

66. Табакман Ю.Ю. Рак эндометрия: руководство для врачей./ Ю.Ю. Табакман. – М.: Практическая медицина, 2009. –137с.

67. Трухачева Н.В. Математическая статистика в медико-биологических исследованиях с применением пакета Statistica. М. : ГЭОТАР-Медиа, 2013. 384 с.

68. Уланкина О.Г., Саркисов С.Э., Хужокова И.Н. Гистерорезектоскопическая деструкция эндометрия в лечении больных с гиперпластическими процессами в эндометрии в перименопаузальном периоде. // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2009. – № 2. – С.69-72

69. Унанян А. Л., Коссович Ю. М. Хронический эндометрит: этиопатогенез, диагностика, клиника и лечение. Роль антифиброзирующей терапии //Лечащий врач. – 2012. – №. 11. – С. 35

70. Фролова И. И. Факторы риска рака эндометрия //Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2010. – № 1. – С. 57-66.

71. Фролова Н.Б. Совершенствование лечебной тактики ведения пациенток с гиперплазией эндометрия в репродуктивном возрасте и перименопаузе // автореф. дис. ...канд .мед.наук:14.00.01/ Н.Б.Фролова. − Омск, 2010.− 23с.

72. Хитрых О.В. Отдаленные результаты и оптимизация тактики лечения полипов эндометрия в постменопаузе // автореф. дис. … канд. мед. наук: 14.00.01 / О. В. Хитрых. – М., 2009. – 18 с.

73. Храмова И.А., Слюсарева Е.Е., Курлеева Т.Ю. Применение интринола при гиперплазии эндометрия // Тихоокеанский медицинский журнал. 2015. № 2. С.80–82.

74. Ходжибеков М. Х., Исмаилова М. Х., Ососков А. В. Улучшение ранней диагностики полипов и полиповидных образований матки и цервикального канала //Медицинская визуализация. – 2010. – № 3. – С. 99-105.

75. Чернявская Т.К. Современные подходы к диагностике и коррекции эндотелиальной дисфункции у пациентов с артериальной гипертензией // Лечебное дело. - 2013. - №2. - С. 118-130.

76. Чернуха Г.Е., Думановская М. Р. Современные представления о гиперплазии эндометрия //Акушерство и гинекология. – 2013. – № 3. – С. 26-32.

77. Шамилова Н.Н., Марченко Л.А., Долгушина Н.В. и др. Роль генетических и аутоиммунных нарушений в развитии преждевременной недостаточности яичников // Акушерство и гинекология. - 2012. - №4(2). -С. 67-72.

78. Шамилова Н.Н., Марченко Л.А., Долгушина Н.В. и др. Роль генетических и аутоиммунных нарушений в развитии преждевременной недостаточности яичников // Акушерство и гинекология. - 2012. - №4(2). -С. 67-72.

79. Шешукова Н.А., Макаров И.О. Оценка функционального статуса слизистой оболочки тела матки у пациенток с гиперпластическими процессами эндометрия. Акушерство и гинекология. 2012;2:72-75.

80. Шешукова Н.А. Гиперпластические процессы эндометрия: клинико-морфологические аспекты, прогностические критерии развития, дифференцированный подход к лечению. // автореф. дис . … д-ра. мед. наук:14.01.01 / Н.А. Шешукова. – М., 2012. –48 с.

81. Шишкова В.Н. Проблемы старения и заместительная гормональная терапия у женщин в постменопаузе // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2013.– № 2. – С. 42-47.

82. Юренева С.В., Ильина Л.М., Якушевская О.В. Менопаузальная гормональная терапия в постменопаузе: качество жизни сегодня и в долгосрочной перспективе // Гинекология. 2016. Т. 18, № 1. С. 24–29.

83. Юренева С.В., Ильина Л.М., Сметник В.П. Старение репродуктивной системы женщин: от теории к клинической практике часть I. Эндокринные и клинические характеристики стадий репродуктивного старения женщин // Акушерство и гинекология. - 2014. - №3. - С. 21-27.

84. Юренева С.В., Ильина Л.М. Старение репродуктивной системы женщин: от теории к клинической практике часть II. Роль гормональной терапии в решении проблем переходного периода K.L., и ранней постменопаузы // Акушерство и гинекология. - 2014. - №4. - С. 17-23.

85. Ярыгин В.Н., Мелентьев А.С. Руководство по геронтологии и гериатрии. В 4 томах. Том 2. Введение в клиническую гериатрию / Под ред. В. Н. Ярыгина, А. С. Мелентьева. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. - 784 с.

86. Acmaz G., Aksoy H., Albayrak E., Baser M., Ozyurt S. et al. Evaluation of endometrial precancerous lesions in postmenopausal obese women-a high risk group //Asian Pac J Cancer Prev. – 2014. – Vol.15. – № 1. – P. 195-198.

87. Allison R.R., Bagnato V.S., Cuenca R. et al. The future of photodynamic therapy in oncology .//Future Oncol. – 2006 – Vol.2. – № 1. – P. 53-71.

88. Al-Sharaky D. R. et al. HIF-1α and GLUT-1 Expression in Atypical Endometrial Hyperplasia, Type I and II Endometrial Carcinoma: A Potential Role in Pathogenesis //Journal of clinical and diagnostic research: JCDR. – 2016. – Vol.10. – № 5. – P. 20-27.

89. Anderson A. S., Caswell S. Obesity management—an opportunity for cancer prevention //The Surgeon. – 2009. – Vol.7. – № 5. – P. 282-285.

90. Andrews W. W., Hauth J.C., Cliver S.P., Conner M.G. et al. Association of asymptomatic bacterial vaginosis with endometrial microbial colonization and plasma cell endometritis in nonpregnant women //American journal of obstetrics and gynecology. – 2006. – Vol. 195. – №. 6. – P. 1611-1616.

91. Bakour S. H., Khan K. S., Gupta J. K. The risk of premalignant and malignant pathology in endometrial polyps //Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica. – 2002. – Vol.81. – № 2. – P. 182-183.

92. Ben-Arie A., Goldchmit C, Laviv Y, Levy R, Caspi B, Huszar M, et al. The malignant potential of endometrial polyps //European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology. – 2004. – Vol. 115. – №. 2. – P. 206-210.

93. Bos R., Van Diest P. J., De Jong J. S., Van Der Groep et al. Hypoxia-inducible factor-1α is associated with angiogenesis, and expression of bFGF, PDGF-BB, and EGFR in invasive breast cancer //Histopathology. – 2010. – Vol.46. – № 1. – P. 31-36.

94. Burbos N., Musonda P., Giarenis I., Shiner A. M. et al. Predicting the risk of endometrial cancer in postmenopausal women presenting with vaginal bleeding: the Norwich DEFAB risk assessment tool //British journal of cancer. – 2010. – Vol.102. – № 8. – P. 1201-1206.

95. Burbos N., Musonda P., Crocker S.G., Morris E.P., Nieto J.J. et al. Management of postmenopausal women with vaginal bleeding when the endometrium can not be visualized //Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica. – 2012. – Vol. 91. – № 6. – P. 686-691.

96. Capmas P., Pourcelot AG, Giral E, Fedida D, Fernandez H.J Gynecol. The pathogenesis of endometrial polyps: A systematic semi-quantitative review Obstet Biol Reprod (Paris). – 2016. – Vol. 45. – № 5. – P. 445-450

97. Çil A. S., Bozkurt, M., Kara, D., & Guler, B. Giant endometrial polyp protruding from the external cervical os in a postmenopausal woman: magnetic resonance imaging and hysteroscopic findings //Proceedings in Obstetrics and Gynecology. – 2013. – Vol.3. – № 3. – P. 1-9.

98. De Marchi F., Fabris AM , Tommasi L , Nappi L ,et al. Accuracy of hysteroscopy made by young residents in detecting endometrial pathologies in postmenopausal women //European journal of gynaecological oncology. – 2014. – Vol.35. – № 3. – P. 219-223.

99. Diwakar R.K. Endometrial polip:short reviev of literature & tryatment options. Is every polip malignant? An Open Access, Online International Journal Available. – 2015. – Vol.4. – № 1. – P. 8-11.

100. Dotto J. E., Lema B., Hamou J. Classification of microhysteroscopic images and their correlation with histologic diagnoses //The Journal of the American Association of Gynecologic Laparoscopists. – 2003. – Vol. 10. – №. 2. – P. 233-246.

101. Dreisler E., Stampe Sorensen S., Ibsen P. H., Lose G. et al. Prevalence of endometrial polyps and abnormal uterine bleeding in a Danish population aged 20–74 years //Ultrasound in obstetrics & gynecology. – 2009. – Vol.33. – № 1. – P. 102-108.

102. Economopoulou M., Langer H. F., Celeste A., Orlova V. V., Choi E. Y. et al. Histone H2AX is integral to hypoxia-driven neovascularization //Nature medicine. – 2009. – Vol.15. – № 5. – P. 553-558.

103. Epstein E. Management of postmenopausal bleeding in Sweden: a need for increased use of hydrosonography and hysteroscopy //Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica. – 2004. – Vol.83. – № 1. – P. 89-95.

104. Eubank T. D., Roda J. M., Liu H., O'Neil T., et al. Opposing roles for HIF-1α and HIF-2α in the regulation of angiogenesis by mononuclear phagocytes //Blood. – 2011. – Vol.117. – № 1. – P. 323-332.

105. Ferrazzi E, Zupi E, Leone FP, et al. How often are endometrial polyps malignant in asymptomatic postmenopausal women? A multicenter study //American journal of obstetrics and gynecology. – 2009. – Vol. 200. – № 3. – P. 235-236.

106. Goldberg M. A., Schneider T. J. Similarities between the oxygen-sensing mechanisms regulating the expression of vascular endothelial growth factor and erythropoietin //Journal of Biological Chemistry. – 1994. – Vol.269. – № 6. – P. 4355-4359.

107. Gregg L. Semenza. Tissue ischemia: pathophysiology and therapeutics // J. Clin. Invest. – 2000. – Vol.106. – № 6. – P. 809-812.

108. Haase V. H. Hypoxia-inducible factors in the kidney //American Journal of Physiology-Renal Physiology. – 2006. – Vol. 291. – №. 2. – P. 271-281.

109. Haimov-Kochman R., Deri-Hasid R., Hamani Y., Voss, E. The natural course of endometrial polyps: could they vanish when left untreated? //Fertility and sterility. – 2009. – Vol.92. – № 2. – P. 828.

110. Hebert C., Norris K, Parashar P. et al. Hypoxia-inducible factor-1α polymorphisms and TSC1/2 mutations are complementary in head and neck cancers //Molecular cancer. – 2006. – Vol. 5. – № 1. – P. 3.

111. Hileeto D., Martel M., Fadare O., Zheng W. et al. Age dependent association of endometrial polyps with increased risk of cancer involvement //World journal of surgical oncology. – 2005. – Т. 3. – № 1. – С. 8.

112. Indraccolo U., Di Iorio R., Matteo M., Corona G., Greco P. et al. The pathogenesis of endometrial polyps: a systematic semi-quantitative review //Eur J Gynaecol Oncol. – 2013. – Vol.34. – № 1. – P. 5-22.

113. Isobe T., Aoyagi K., Koufuji K., Shirouzu K., Kawahara A., et al. Clinicopathological significance of hypoxia-inducible factor-1 alpha (HIF-1α) expression in gastric cancer //International journal of clinical oncology. – 2013. – Vol. 18. – № 2. – P. 293-304.

114. Kafshdooz L. et al. The polymorphism of hypoxia-inducible factor-1a gene in endometrial cancer //Asian Pacific Journal of Cancer Prevention. – 2014. – Vol.15. – №. 23. – P. 10393-10396.

115. Kapucuoglu N., Aktepe F., Kaya H., Bircan S., Karahan N. et al. Immunohistochemical expression of PTEN in normal, hyperplastic and malignant endometrium and its correlation with hormone receptors, bcl-2, bax, and apoptotic index //Pathology-Research and Practice. – 2007. – Vol.203. – №3. –P. 153-162.

116. Ke Q., Costa M. Hypoxia-inducible factor-1 (HIF-1) //Molecular pharmacology. – 2006. – Vol.70. – № 5. – P. 1469-1480.

117. Kim K. J., Li B., Winer J., Armanini M., Gillett N., Phillips H. S. et al. Inhibition of vascular endothelial growth factor-induced angiogenesis suppresses tumour growth in vivo //Nature. – 2009. – Vol.362. – № 6423. – P. 841-844

118. Kim K. R., Peng R., Ro J. Y. et al. A diagnostically useful histopathologic feature of endometrial polyp: the long axis of endometrial glands arranged parallel to surface epithelium //The American journal of surgical pathology. – 2004. – Vol.28. – № 8. – P. 1057-1062.

119. Krikun G., Trezza J., Shaw J., Rahman M., Guller S. et al. Lipopolysaccharide appears to activate human endometrial endothelial cells through TLR-4-dependent and TLR-4-independent mechanisms //American journal of reproductive immunology. – 2012. – Vol. 68. – № 3. – P. 233-237.

120. Kulhan M., Kulhan N. G., Nayki U. A., Nayki et al. Giant Endometrial Polyp in a Postmenopausal Woman without any complaints: A Case Report. / J Cases Obstet Gynecol, – 2017. – Vol. 4. – № 3. – P. 55-58.

121. Kung A. L., Klco J. M., Kaelin W. G. et al. Suppression of tumor growth through disruption of hypoxia-inducible transcription //Nature medicine. – 2000. – Vol.6. – № 12. – P. 1335-1340.

122. Lee S. C., Kaunitz, A. M., Sanchez-Ramos L. et al. The oncogenic potential of endometrial polyps: a systematic review and meta-analysis //Obstetrics & Gynecology. – 2010. – Vol.116. – № 5. – P. 1197-1205.

123. Larissa A. Shimoda. Journal of Applied Phisiology.- 2012;113:1343-1352.

124. Lev-Sagie A., Hamani Y, Imbar T, Hurwitz A, Lavy Y. The significance of intrauterine lesions detected by ultrasound in asymptomatic postmenopausal patients //BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology. – 2005. – Vol.112. – № 3. – P. 379-381.

125. Li X. C., Song W. J. Endometrial Intraepithelial Neoplasia (EIN) in endometrial biopsy specimens categorized by the 1994 World Health Organization classi-

fication for endometrial hyperplasia //Asian Pacific Journal of Cancer Prevention. – 2013. – Vol.14. – № 10. – P. 5935-5939.

126. Lieng M., Istre O., Qvigstad E. Treatment of endometrial polyps: a systematic review //Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica. – 2010. – Vol.89. – № 8. – P. 992-1002.

127. Lieng M., Istre, O., Sandvik, L., Engh, V., & Qvigstad, E. Clinical effectiveness of transcervical polyp resection in women with endometrial polyps: randomized controlled trial //Journal of minimally invasive gynecology. – 2010. – Vol.17. – № 3. – P. 351-357.

128. Litta P., Di Giuseppe J., Moriconi L., Piermartiri M. G.,et al. Predictors of malignancy in endometrial polyps: a multi-institutional cohort study //European journal of gynaecological oncology. – 2014. – Vol.35. – № 4. – P. 382-386

129. López-Barneo J, Pardal R, Ortega-Sáenz P (2001) Cellular mechanisms of oxygen sensing. Annu Rev Physiol 63:259–287

130. Martorell L., Gentile M., Rius J., Rodrнguez C., et al. The hypoxia-inducible factor 1/NOR-1 axis regulates the survival response of endothelial cells to hypoxia //Molecular and cellular biology. – 2009. – Vol.29. – № 21. – P. 5828-5842.

131. Morris W. “See-and-Treat” Hysteroscopy in the Management of Endometrial Polyps". Gynecology Surgical Technology International XXVIII.- 2016.-P.4.

132. Mossa B. Torcia, F., Avenoso, F., Tucci, S., & Marziani, R. Occurrence of malignancy in endometrial polyps during postmenopause //European journal of gynaecological oncology. – 2010. – Vol.31. – № 2. – P. 165-168.

133. Mutter GL, Nucci, MR, Robboy SJ. Endometritis, metaplasias, polyps, and miscellaneous changes. In: Robboy’s Pathology of the Female Reproductie Tract, 2nd ed., Robboy SJ, Mutter GL, Prat J, et al. (Eds), Churchill Livingston Elsevier, Oxford. – 2009. – Vol.31. – № 2. – P. 343.

134. Muz B., Larsen H., Madden L., Kiriakidis S. et al. Prolyl hydroxylase domain enzyme 2 is the major player in regulating hypoxic responses in rheumatoid arthritis //Arthritis & Rheumatology. – 2012. – Vol.64. – № 9. – P. 2856-2867.

135. Myllyharju J., Koivunen P. Hypoxia-inducible factor prolyl 4-hydroxylases: common and specific roles //Biological chemistry. – 2013. – Vol.394. – № 4. – P. 435-448.

136. Onnis B., Rapisarda A., Melillo G. Development of HIF-1 inhibitors for cancer therapy //Journal of cellular and molecular medicine. – 2009. – Vol.13. – № 9a. – P. 2780-2786.

137. Ordi J. et al. Reproducibility of current classifications of endometrial endometrioid glandular proliferations: further evidence supporting a simplified classification //Histopathology. – 2014. – Vol.64. – № 2. – P. 284-292.

138. Orvieto R., Bar-Hava, I., Dicker, D., Bar, J., Ben-Rafael, Z. et al. Endometrial polyps during menopause, characterization and significance //Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica. – 1999. – Vol.78. – № 10. – P. 883-886.

139. Otify M., Fuller J., Ross J., Shaikh H., et al. Endometrial pathology in the postmenopausal woman–an evidence based approach to management //The Obstetrician & Gynaecologist. – 2015. – Vol. 17. – № 1. – C. 29-38.

140. Plataniotis G. Endometrial cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up / G. Plataniotis, M. Castiglione // Annals of Oncology. –2010. –Vol.21. – № 5. – P. 41-45.

141. Potente M., Gerhardt H., Carmeliet P. Basic and therapeutic aspects of angiogenesis //Cell. – 2011. – Vol.146. – № 6. – P. 873-887.

142. Pugh C. W., Ratcliffe P. J. Regulation of angiogenesis by hypoxia: role of the HIF system //Nature medicine. – 2003. – Vol.9. – № 6. – P. 677-684.

143. Raouf S. A., Gupta P., Papaioannou S. et al. Endometrial thickness for invasive investigations in women with postmenopausal bleeding //Climacteric. – 2011. – Vol.14. – № 1. – P. 117-120.

144. Rasila K. K., Burger R. A., Smith H., Lee F. C. et al. Angiogenesis in gynecological oncology—mechanism of tumor progression and therapeutic targets //International Journal of Gynecological Cancer. – 2005. – Vol.15. – № 5. – P. 710-726.

145. Safdar N. S., Giannico G. A., Desouki M. M. Utility of a standardized protocol for submitting clinically suspected endometrial polyps to the pathology laboratory //Annals of diagnostic pathology. – 2016. – Vol.23. – P. 29-31.

146. Salim S., Won H., Nesbitt-Hawes E., Campbell N., et al. Diagnosis and management of endometrial polyps: a critical review of the literature //Journal of minimally invasive gynecology. – 2011. – Vol.18. – № 5. – P. 569-581.

147. Schneider J., Centeno M. M., Ausin J. Use of the Cornier pipelle as the only means of presurgical histologic diagnosis in endometrial carcinoma: agreement between initial and final histology //European journal of gynaecological oncology. – 2000. – Vol. 21. – № 1. – P. 74-75.

148. Semenza G. L. HIF-1 and human disease: one highly involved factor //Genes & development. – 2009. – Vol. 14. – № 16. – С. 1983-1991.

149. Semenza G. L. Regulation of oxygen homeostasis by hypoxia-inducible factor 1 //Physiology. – 2009. – Vol. 24. – № 2. – P. 97-106.

150. Semenza G. L. Surviving ischemia: adaptive responses mediated by hypoxia-inducible factor 1 //Journal of Clinical Investigation. – 2000. – Vol.106. – № 7. – P. 809-812

151. Sendoel A., Kohler I., Fellmann C., Lowe S. W. et al. HIF-1 antagonizes p53-mediated apoptosis through a secreted neuronal tyrosinase //Nature. – 2010. – Vol.465. – №7298. – P. 577-583.

152. Shaarawy M., El-Sharkawy S. A. Biomarkers of intrinsic angiogenic and anti-angiogenic activity in patients with endometrial hyperplasia and endometrial cancer //Acta Oncologica. – 2001. – Vol. 40. – № 4. – P. 513-518.

153. Sherman M. E. Theories of endometrial carcinogenesis: a multidisciplinary approach //Modern Pathology. – 2000. – Vol. 13. – № 3. – P. 295-308.

154. Shimoda L. A.Schematic illustrating the regulation of HIF-1α. //Journal of Applied Physiology. – 2012. – Vol. 113. – P. 1343-1352.

155. Shushan A., Revel A., Rojansky N. How often are endometrial polyps malignant? //Gynecologic and obstetric investigation. – 2004. – Vol. 58. – № 4. – P. 212-215.

156. Shweiki D., Itin A., Soffer D., Keshet E.//Nature. –1992. Vol.359. – №6398. – P. 843-845

157. Skaznik-Wikiel M. E., Jelovsek JE, Andrews B, Bradley LD. Accuracy of endometrial thickness in detecting benign endometrial pathology in postmenopausal women //Menopause. – 2010. – Vol.17. – № 1. – P. 104-108.

158. Smith T. G., Robbins P. A., Ratcliffe P. J. The human side of hypoxia-inducible factor //British journal of haematology. – 2008. – Vol. 141. – № 3. – P. 325-334.

159. Svirsky R., Smorgick N., Rozowski U., Sagiv R., et al. Can we rely on blind endometrial biopsy for detection of focal intrauterine pathology? //American journal of obstetrics and gynecology. – 2008. – Vol.199. – № 2. – P. 115.

160. Tang N., Wang L., Esko J., Giordano F. J., Huang Y. et al. Loss of HIF-1α in endothelial cells disrupts a hypoxia-driven VEGF autocrine loop necessary for tumorigenesis //Cancer cell. – 2004. – Vol.6. – № 5. – P. 485-495.

161. Wethington S. L., Herzog T. J., Burke W. M. et al. Risk and predictors of malignancy in women with endometrial polyps //Annals of surgical oncology. – 2011. – Vol.18. – № 13. – P. 3819-3823.

162. Wolfman W., Leyland, N., Heywood, M., Singh, S. S., Rittenberg et al. Asymptomatic endometrial thickening //Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada. – 2010. – Vol.32. – № 10. – P. 990-999.

163. Wong M., Crnobrnja B., Liberale V., Dharmarajah K., et al. The natural history of endometrial polyps //Human Reproduction. – 2017. – Vol.32. – №. 2. – P. 340-345.

164. Yang Y. F. et al. Prediction of coexistent carcinomas risks by subjective EIN diagnosis and comparison with WHO classification in endometrial hyperplasias //Pathology-Research and Practice. – 2012. – Vol. 208. – № 12. – P. 708-712.

165. Yildirim M., Bozkurt N., Kurdoglu M., Taskiran C., Oktem M. et al. Histopathologic findings in women with postmenopausal bleeding: implication for endometrial thickness and circulating levels of sex steroid hormones //Archives of gynecology and obstetrics. – 2007. – Vol.276. – № 4. – P. 305-310.

166. Zagórska A., Dulak J. HIF-1: the knowns and unknowns of hypoxia sensing //Acta Biochimica Polonica. – 2004. – Vol.51. – № 3. – P. 563-585.

167. Zhong H., De Marzo A. M., Laughner E., Lim M., Hilton D. A. et al. Overexpression of hypoxia-inducible factor 1α in common human cancers and their metastases //Cancer research. – 1999. – Vol.59. – № 22. – P. 5830-5836.