

Роль інфекційного патогену у розвитку гіперпластичних процесів матки

Ю.М. Садигов

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ

Мета дослідження: встановлення ролі інфекційного патогену у розвитку гіперпластичних процесів матки.

Матеріали та методи. Було обстежено 250 жінок, яких розподілено на п'ять груп.

Критерії включення у дослідження: наявність поєднаних гіперпластичних процесів матки – два і більше захворювань (гіперплазія ендометрія, міома матки і аденоміоз), верифікованих морфологічно; фертильний вік (25–45 років).

Результати. Установлено, що у хворих з поєднанням гіперплазії ендометрія з міомою матки і аденоміозом є ознаки хронічного запального процесу у тканинах матки. Інфікування тканин ендометрія і міометрія умовно-патогенними мікроорганізмами відзначено у 21,7% жінок з гіперпластичними процесами матки; ураженість ними не лише слизової оболонки, але і міоцитів – у 26,9% пацієнток з міомою матки, у 16,1% – з гіперплазією ендометрія, у 40% – з аденоміозом. Високий середній титр *Mycoplasma hominis* – $6,12 \pm 0,19$ КУО/мл (від 10^4 до 10^9). Кореляція гіперпластичних захворювань матки зі штамами – мутантами *Mycoplasma hominis* ($r=+0,36$; $p=0,012$).

Заключення. Отримані результати дозволяють розглядати інфекційні патогени як кофактори гіперпластичних процесів матки, що патогенетично пов'язані з представниками флори нижніх відділів генітального тракту і беруть участь у реалізації запального процесу.

Ключові слова: гіперпластичні процеси матки, інфекційний патоген.

Публікації останніх років свідчать про значне збільшення поширеності гіперпластичних процесів матки, яке супроводжується зростанням частоти оперативних втручань на органах репродуктивної системи, що демонструє соціальний аспект проблеми [1, 2].

Низька ефективність лікувально-профілактичних заходів на сучасному етапі пояснюється відсутністю їхньої етіологічної спрямованості внаслідок недостатнього уявлення про ключові механізми проліферативних процесів у матці [3, 4].

Усе більшої актуальності набуває теорія про хронічне запалення матки, за якого відбувається спотворення реалізації дії естрогену на ендометрій і пригнічення функціональної активності нейтрофільних гранулоцитів, що призводить до імунного дисбалансу [5–7]. Проте питання про роль інфекцій у розвитку гіперпластичних процесів матки (ГПМ) залишається маловивченим, що є підставою для виконання наукового дослідження.

Мета дослідження: встановлення ролі інфекційного патогену у розвитку ГПМ.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Для вирішення поставленої мети було обстежено 250 жінок, яких розподілено на п'ять груп.

Критерії включення у дослідження: наявність поєднаних ГПМ – два і більше захворювань (гіперплазія ендометрія, міома матки і аденоміоз), верифікованих морфологічно; фертильний вік (25–45 років).

На підставі клінічного перебігу захворювання, даних генітального статусу і патоморфологічного висновку були сформовані наступні групи:

- у I групу увійшли 50 жінок з гіперпластичним процесом ендометрія і міомою матки;
- у II групу – 50 жінок з гіперпластичним процесом ендометрія і аденоміозом;
- у III групу – 50 пацієнток з поєднанням трьох захворювань – аденоміозу, міоми матки і гіперплазії ендометрія.

Підставою для включення у групу порівняння була наявність виключно гіперплазії ендометрія – без поєднання з міомою матки і аденоміозом (IV група; за даними ретроспективного обстеження $n=50$).

У контрольну – V групу увійшли 50 жінок з контингенту гінекологічно здорових (для зіставлення імунологічних показників).

У комплексі проведених досліджень були використані клінічні, мікробіологічні, ехографічні, ендокринологічні, морфологічні та статистичні методи.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Передуючи розподілу клініко-морфологічних варіантів, відзначимо що хірургічне лікування проведене 130 з 200 (65,0%) хворих, причому з використанням лапароскопічного доступу прооперована половина хворих (50,0%), лапаротомного – чверть (25,4%), вагінального – лише 5,4%, комбінованого (лапароскопії з вагінальним) – кожна п'ята (19,2%) жінка.

Радикальне оперативне втручання (гістеректомія) виконане у 47,8% хворих: більш ніж у кожній п'ятій (17,9%) – з міомою матки, у третини – з аденоміозом (30,3%) і кожної другої – з поєднаними гіперпластичними захворюваннями матки (51,6%).

Органозберігальні операції виконані у кожній другій серед усіх прооперованих (52,1%), у 9,1% хворих з підслизовою локалізацією міоматозного вузла – гістерорезектоскопія.

Аналіз вікового цензу обстежених засвідчив, що середній вік жінок з гіперплазією ендометрія і аденоміозом виявився вищим ($41,4 \pm 1,0$ року) порівняно з іншими пацієнтками з ГПМ (у середньому $36,9 \pm 1,4$ року). Пік розвитку ГПМ свідчить про омолодження цих захворювань, які реєструють у 80% жінок у віці 30–40 років.

Як перенесені, так і супутні гінекологічні захворювання є одними з найбільш важливих чинників, що несприятливо впливають на перебіг і результат гіперпластичних захворювань матки.

Серед пацієнток з поєднанням гіперплазії матки з міомою і аденоміозом про перенесені запальні захворювання статевих органів (вагініти, цервіцити, аднексити і ендометрити) свідчили практично дві третини (68,3%), при міомі матки і аденоміозі – лише кожна друга (53,0% і 60,7%, відповідно). Частота доброякісних захворювань шийки матки виявилася найвищою у жінок з аденоміозом і гіперплазією ендометрія (59,8%), їх діагностували у половини пацієнток з максимальною обтяженою гіперпластичною комбінацією (49,5%), при міомі матки реєстрували лише у кожній третій (35,7%).

Екстрагенітальна захворюваність трактується як істотний чинник ризику і несприятливий фон для розвитку гіперпластичних процесів матки, що не суперечить нашим даним: максимальною вона виявилася у пацієнок з поєднанням гіперплазії ендометрія, міомою матки і аденоміозом – у 2/3 (70,3%) жінок, тоді як в інших групах становила у середньому 66% і 61% відповідно.

Найчастіше реєстрували захворювання травної системи – практично у 2/3 пацієнок з поєднанням трьох гіперпластичних захворювань матки (72,7%) і кожної другої – з міомою матки і аденоміозом – у середньому 53,5% ($p < 0,05$). Друге місце за частотою зустрічальності належало хворобам органів дихальної системи (хронічний тонзиліт, бронхіт, бронхіальна астма), що реєстрували раніше у 2/3 (65,3%) жінок і кожної другої з міомою матки та аденоміозом – 48,6% і 55,3% відповідно ($p < 0,05$).

Отже, деталізація анамнестичних даних демонструє, що найбільша питома вага чинників ризику відрізняла представниць з поєднанням всіх варіантів гіперпластичних захворювань матки, визначаючи таких потенційно «неблагонадійних» у прогностичному плані за рахунок:

- високої інфекційної захворюваності і, як наслідок, низький індекс соматичного здоров'я: захворювання дихальної системи і травного тракту;
- високої частоти перенесених запальних захворювань статевих органів. Факт поєднання ГПМ дозволяє припустити ідентичність чинників ризику для зазначених станів, як і єдність механізмів розвитку патологічних змін у цих органах-мішенях.

Тестування контингенту з гіперпластичними захворюваннями статевих органів щодо наявності інфекційних агентів (*Ureaplasma Urealiticum*, *Mycoplasma hominis*, *Chlamidia trachomatis*, *Gardnerella vaginalis*, *Herpes*, *Cytomegalovirus*) методом генно-молекулярного дослідження (ПЛР-тест) зафіксували: їх діагностували практично у половині обстежених у кожній з груп – 52,2%, 50,9% і 53,5% відповідно.

Порівняльний аналіз частоти виділення інфекційних агентів під час обстеження хворих у стаціонарі здійснювали у динаміці двох періодів: перший – з 2010 до 2013 р., другий – з 2014 до 2017 р.

Позитивні результати ПЛР і серологічних тестів (імунноферментний аналіз) за перший період фіксували у 2/3 (62,6%) обстежених з гіперпластичними захворюваннями матки: хламідійну інфекцію визначали у кожної другої (42,9%), уреоплазмозу інфекцію – у кожної сьомої (14,8%), гриби роду *Candida* – лише у 4,9% жінок.

Спектр збудників, виявлених при одночасному дослідженні операційного матеріалу, отриманого від 51 хворої, переважно з гіперплазією ендометрія, був представлений: *Chlamidia trachomatis* – 33,3%, у тому числі одночасно в операційному матеріалі і каналі шийки матки – у 9,8% хворих, уреоплазма – у 13,7%, гриби роду *Candida* і вірус простого герпесу – по 7,8%, цитомегаловірус – в однієї (2%) пацієнтки. Виділення двох і більше збудників одночасно відзначено у чотирьох пацієнток.

Тестування, виконане у 2013–2017 рр., засвідчило іншу картину: інфекційні агенти були виділені у 92,7% хворих з найбільшою питоною вагою *Ureaplasma urealiticum* і *Micoplasma hominis*. Гриби роду *Candida albicans* виявлені у чверті (25,8%) пацієнток, в основному в асоціаціях з іншими збудниками. Епізоди виявлення вірусів і хламідійної інфекції були поодинокими (7% і 4,9%).

Різниця у частоті виділення інфекційних агентів, яка представлена індексом щодо обстежених пацієнток, виявилася істотною: для *Chlamidia trachomatis* – 0,43 – у перший період, 0,05 – у другий ($p = 0,0000$); для *Ureaplasma urealiticum* – 0,15 і 0,40 відповідно ($p = 0,0002$). Вочевидь, подібні метамор-

фози зумовлені широким впровадженням антибактеріальної терапії для лікування різних запальних захворювань, що і сприяло зниженню детекції *Chlamidia trachomatis* і зростанню умовно-патогенних мікроорганізмів, зокрема *Ureaplasma urealiticum* і *Micoplasma hominis*.

Більш того, були виявлені не лише кількісні зміни *Mycoplasma hominis*, але і їхні мутації – кількісні зміни, що можуть бути наслідком протимікробної терапії, а також макро- і мікроекологічних змін за останні 20 років.

Обстеження пацієнок щодо усього спектра збудників ПСШ і умовно-патогенної мікрофлори генітального тракту продемонструвало, що *Mycoplasma hominis* були єдиним етіологічним агентом у 80% зразків мутованих штабів; у клінічних ізолятах за відсутності мутацій моноінфікування *Mycoplasma hominis* відзначено у 2,8 разу рідше (28,6%).

Виявлені кореляційні зв'язки – позитивно-гіперпластичних захворювань матки з рівнем КУО/мл ($r = +0,39$; $p = 0,006$), а також з мутантними штабами *Mycoplasma hominis* ($r = +0,36$; $p = 0,012$).

З позицій визнання життєздатності лише гетерогенної популяції мікроорганізмів, наявність штабів *Mycoplasma hominis* мутантів *Mycoplasma hominis* додає даній популяції генетичну гетерогенність – отже, стійкість і потенціал для подальшого існування. Наявність прямих кореляційних зв'язків між рівнем КУО і частотою гіперпластичних процесів підтверджує вищу патогенність штабів – мутантів *Mycoplasma hominis*, передбачаючи їхню роль як кофакторів захворювань.

Вивчення біоптату з інтрамуральної міоми матки продемонструвало не лише патоморфологічні ознаки запального процесу – наявність деструкції тканини і міжклітинного набряку у тканині міоматозного вузла, але і велику кількість кокобацил (гарднерел) у цитоплазмі міоцита при вихідному виділенні *Gardnerella vaginalis* з каналу шийки матки жінки з гіперпластичними захворюваннями матки.

Факт міграції мікробних агентів не лише в ендометрій, але і в інтерстиціальну тканину і міометрій, адгезії на відповідних рецепторах на мембранах ендометріальних клітин і внутрішньоклітинних мембранах дозволяє позиціонувати їх як активних учасників ГПМ. Подібний висновок збігається з уявленнями про ініціацію міоми матки інфекційними агентами – як чинниками, що пошкоджують міометрій разом з механічними, експлантними тощо.

Умови для підтримки хронічного запального процесу ендо- і міометрія забезпечують кооперативні зв'язки представників умовно-патогенної флори: виділення *Gardnerella vaginalis* бурштинової кислоти, використовуваної мікоплазмами, які, у свою чергу, споживаючи кисень, забезпечують посилене розмноження анаеробних бактерій.

ВИСНОВКИ

Отже, патоморфологічними дослідженнями операційних біоптатів (ендометрія, міоми матки і вогнищ аденоміозу) встановлено, що у хворих з поєднанням гіперплазії ендометрія з міомою матки і аденоміозом є ознаки хронічного запального процесу у тканинах матки. Інфікування тканин ендометрія і міометрія умовно-патогенними мікроорганізмами зафіксовано у 21,7% жінок з гіперпластичними процесами матки; ураженість ними не лише слизової оболонки, але і міоцитів – у 26,9% пацієнок з міомою матки, у 16,1% – з гіперплазією ендометрія, у 40% – з аденоміозом. Високий середній титр *Mycoplasma hominis* – $6,12 \pm 0,19$ КУО/мл (від 10^4 до 10^9). Кореляція гіперпластичних захворювань матки зі штабами – мутантами *Mycoplasma hominis* ($r = +0,36$; $p = 0,012$).

Отримані результати дозволяють розглядати інфекційні патогени як кофактори гіперпластичних процесів матки, що патогенетично пов'язані з представниками флори нижніх відділів генітального тракту і беруть участь у реалізації запального процесу.

Роль инфекционного патогена в развитии гиперпластических процессов матки
Ю.М. Садыгов

Цель исследования: установление роли инфекционного патогена в развитии гиперпластических процессов матки.

Материалы и методы. Было обследовано 250 женщин, которые разделены на пять групп.

Критерии включения в исследование: наличие сочетанных гиперпластических процессов в матке – двух и более заболеваний (гиперплазия эндометрия, миома матки и аденомиоз), верифицированных морфологически, фертильный возраст (25–45 лет).

Результаты. Установлено, что у больных с сочетанием гиперплазии эндометрия с миомой матки и аденомиозом имеются признаки хронического воспалительного процесса в тканях матки. Инфицирование тканей эндометрия и миометрия условно патогенными микроорганизмами отмечено у 21,7% женщин с гиперпластическими процессами матки; пораженность ими не только слизистой оболочки, но и миоцитов – у 26,9% пациенток с миомой матки, у 16,1% – с гиперплазией эндометрия, у 40% – с аденомиозом. Высокий средний титр *Mycoplasma hominis* $6,12 \pm 0,19$ КОЕ/мл (от 10^4 до 10^9). Корреляция гиперпластических заболеваний матки с мутантными штаммами *Mycoplasma hominis* ($r=+0,36$; $p=0,012$).

Заключение. Полученные результаты позволяют рассматривать инфекционные патогены как кофакторы гиперпластических процессов матки, патогенетически связанные с представителями флоры нижних отделов генитального тракта и участвующие в реализации воспалительного процесса.

Ключевые слова: гиперпластические процессы матки, инфекционный патоген.

Role of an infectious pathogen in development of hyperplastic processes of uterus
Yu.M. Sadigov

The objective: to establish a role of an infectious pathogen in development hyperplastic processes of uterus.

Materials and methods. 250 women who were divided into five groups were surveyed.

Criteria of including in research: existence combined hyperplastic processes of uterus – two and more diseases (hyperplasia an endometrium, hystero myoma and an adenomyosis), verified morphologically, fertile age (25–45 years).

Results. It is established that patients with combination have hyperplasias an endometrium with hystero myoma and signs of chronic inflammatory process in uterus tissues are available an adenomyosis. A becoming infected of tissues an endometrium and myometrium conditionally pathogenic microorganisms (21,7% of women with hyperplastic processes of uterus); prevalence them not only mucous, but also myocytes (at 26,9% – with hystero myoma, 16,1% – hyperplasia an endometrium, 40% – with an adenomyosis). A high average caption of *Mycoplasma hominis* $6,12 \pm 0,19$. Correlation of hyperplastic diseases of uterus with mutant strains of *Mycoplasma hominis* ($r=+0,36$; $p=0,012$).

Conclusion. The received results allow to survey infectious pathogens as cofactors of hyperplastic processes of uterus pathogenetically bound to representatives of flora of the bottom departments of a genital tract and participating in realization of inflammatory process.

Key words: hyperplastic processes of uterus, infectious pathogen.

Сведения об авторе

Садыгов Юрий Мехдиевич – Кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии Национальной медицинской академии последилового образования имени П.Л. Шупика, 01011, г. Киев, ул. Арсенальная, 5; тел.: (044) 285-04-24.
E-mail: prore-first@nmapo.edu.ua

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Доброхотова Ю.Э., 2016. Современные подходы к терапии гиперпластических процессов эндометрия // Эффективная фармакотерапия: 24–30.
2. Кондриков Н.И., 2015. Патология матки. М.: Практическая медицина: 176.
3. Сидорова И.С., 2017. Гиперпластические процессы эндометрия: особенности клиники и терапии // Врач: 3: 40–42.
4. Чернуха Г.Е., 2012. Гиперплазия эндометрия: перспективы развития проблемы // Акушерство и гинекология: 4: 11–16.
5. Amezcua C A., 2010. Apoptosis may be an early event of progestin therapy for endometrial hyperplasia.// USA. Gynecol-Oncol.: 79(2): 169–176.
6. Buckley C.H., 2012. Biopsy pathology of endometrium. NY.:Arnold: 126
7. Eckert L.O., 2012. Endometritis. The clinical-pathologic syndrome // Am. J. Obstet Gynecol.: 186 (4): 690–5.

Статья поступила в редакцию 25.01.2018