

ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ РИСК ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ ВНУТРИМАТОЧНЫХ ПРОТИВОЗАЧАТОЧНЫХ СРЕДСТВ

Петров Ю.А.

ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Ростов-на-Дону, e-mail: fortis.petrov@gmail.com

Изучены особенности митотического режима и содержание полового хроматина в качестве тестов для оценки риска малигнизации эндометрия женщин, применяющих инертные внутриматочные контрацептивы (ВМК) от 6 мес. до 12 лет. Соскобы эндометрия брали на 8–10-й или на 19–23-й дни менструального цикла сразу после удаления ВМК. Ко времени обследования все женщины (92) были практически здоровы, средний возраст их составил 29,5±2,7 лет. Для изучения отобраны случаи, в которых слизистая оболочка матки была без патологических изменений. Контролем служил эндометрий, полученный у 21 женщины перед введением ВМК цуг-методом (в соответствующие дни цикла). Анализ митотического режима клеток эпителия и стромы эндометрия на фоне применения ВМК показал, что соотношение числа профаз и метафаз, количество и спектр патологических митозов значительно не отличались от данных контрольной группы женщин. Но у пациенток, применявших внутриматочные контрацептивы более 84 мес., наблюдалось некоторое увеличение числа метафаз и патологических митозов ($p < 0,05$) с преобладанием патологии тех же видов, что и в контроле. Среднее содержание ПХ не претерпевало значительных изменений, характерных для пролиферативных процессов слизистой оболочки матки. Однако наблюдалось повышение содержания ПХ в эндометрии женщин, использовавших ВМК до 12 мес. ($p < 0,05$). Обнаруженное процентное увеличение ПХ сочеталось с понижением митотической активности железистого эпителия эндометрия. Снижение пролиферативной активности клеток слизистой матки на фоне применения ВМК было транзиторным. Таким образом, установлено, что в эндометрии при использовании ВМК не создаются условия для возникновения выраженных пролиферативных процессов и атипии клеток. Однако при ношении ВМК более 7 лет отмечено некоторое возрастание числа метафаз и патологических митозов.

Ключевые слова: эндометрий, внутриматочная контрацепция, риск малигнизации, митотический режим, половой хроматин.

CANCER RISK WHEN USING INTRAUTERINE CONTRACEPTIVES

Petrov Y.A.

GBOU VPO Rostov State Medical University of Health Service Ministry, Department of Obstetrics and Gynecology №2, Rostov-on-Don, e-mail: fortis.petrov@gmail.com

The features of the mitotic regime and contents of sex chromatin as a test to assess the risk of endometrial malignancy of women using inert intrauterine devices (IUDs) from 6 months to 12 years. Endometrial scrapings taken for 8–10 minutes or 19–23 th days of the menstrual cycle immediately after the removal of the IUD. At the time of examination of all women (92) were apparently healthy, average age was 29.5 +/- 2.7 years. For studying selected cases in which the lining of the uterus was without pathological changes. Control served as the endometrium, resulting in 21 women before the introduction of the IUD-by train (to the corresponding days of the cycle). An analysis of the mitotic regime of epithelial cells and stroma of the endometrium during treatment with ICH showed that the ratio of prophase and metaphase, the number and spectrum of pathological mitoses were not significantly different from the control group of women database. However, patients who used intrauterine devices more than 84 months, there was a slight increase in the number of pathological metaphases and mitosis ($p < 0.05$) with a predominance of the pathology of the same species as that of the control. The average content of the HRP did not undergo significant changes characteristic of proliferative processes of the mucous membrane of the uterus. However, the observed increase in the content of HRP in the endometrium of women using IUDs to 12 months ($p < 0.05$). The observed increase in the percentage of PH was associated with a decrease in the mitotic activity of the glandular epithelium of the endometrium. Reduced proliferative activity of endometrial cells during treatment with ICH was transient. Thus, it was found that in the endometrium using IUDs are not created conditions for the emergence of pronounced proliferative processes and cell atypia. However, when wearing the IUD more than 7 years was a slight increase in the number of pathological metaphases and mitosis.

Keywords: endometrium, intrauterine contraception, the risk of malignancy, the mitotic mode, sex chromatin.

На современном этапе основная задача противораковой борьбы заключается в профилактике и раннем распознавании злокачественных новообразований. Существенная роль отводится морфологическим исследованиям, особенно при выявлении ранних признаков патологической пролиферации.

В связи с широким распространением длительного ношения внутриматочных контрацептивов (ВМК) и возможностью развития при этом воспалительных и дистрофических изменений [7,9,10], внимание исследователей привлекают онкологические аспекты внутриматочной контрацепции [8,11,13].

Поскольку возникновение опухолевой ткани всегда сопровождается перестройкой генетического аппарата, то в первую очередь регистрируются ранние изменения в виде биометрических и гистохимических изменений ядра [1,5,6]. Поэтому изучение таких изменений может дать объективные тесты для оценки риска малигнизации эндометрия при длительной внутриматочной контрацепции.

Задачей настоящего исследования явилось изучение содержания полового хроматина и особенностей митотического режима клеток эндометрия при использовании ВМК от 6 мес. до 12 лет.

Соскобы эндометрия брали на 8–10-й или на 19–23-й дни менструального цикла сразу после удаления ВМК. Ко времени обследования все женщины (92) были практически здоровы, средний возраст их составил $29,5 \pm 2,7$ лет. Для изучения отобраны случаи, в которых слизистая оболочка матки была без патологических изменений. Контролем служил эндометрий, полученный у 21 женщины перед введением ВМК цуг-методом (в соответствующие дни цикла).

Митотический режим изучался на гистологических срезах толщиной 6–9 мкм, окрашенных железным гематоксилином по Гейденгайну. Определяли митотическую активность (МА) – число митотически делящихся клеток на 100 полей зрения микроскопа (об. 90, ок. 10), процентное соотношение фаз митоза, общее число патологических митозов и количество различных форм патологии митоза, общее число патологических митозов и количество различных форм патологии кариокинеза, выраженное в процентах к общему числу митозов. Определение полового хроматина (ПХ) и его подсчет производили на гистологических срезах с реакцией Фельгена при помощи светового микроскопа с увеличением до 1200 раз. Число эпителиальных клеток, содержащих ПХ. Подсчитывали в 2–3 участках среза с выведением средних показателей в процентах. С этой целью изучалось не менее 300 клеток в каждом срезе. Полученные результаты сравнивались с контролем, обрабатывались статистически с использованием критерия достоверности Фишера – Стьюдента.

Результаты исследования показали, что в контрольной группе пациенток на 8–10-й день цикла (средняя стадия пролиферации) МА железистого эпителия $50,1 \pm 2,2$, клеток стромы ниже – $22,3 \pm 2,06$. Среди нормальных митозов преобладали профазы и метафазы (в эпителии соответственно 42,3 % и 32,45 %. В строме – 45,3 % и 34,4 %). Аналогичные данные о соотношении профаз и метафаз в клетках эндометрия получены рядом исследователей [2,4]. Патологические митозы составили $1,8 \pm 0,3$ % в эпителии желез и $1,7 \pm 0,2$ % – в клетках стромы. Отдельные формы патологии митоза были в основном представлены отставанием хромосом в метакинезе и при расхождении, часто встречались К-митозы. Реже – мосты. На преобладание этих типов патологии кариокинеза в эндометрии указывают также другие авторы [4,12].

На 19–23-й день менструального цикла (средняя стадия секреции) в контрольной группе женщин МА эпителия составляла $16,2 \pm 0,4$, в строме – $4,8 \pm 0,5$. Превалировали профазы и метафазы, причем профазы встречались чаще метафазы. Число патологических митозов в эту стадию цикла имело тенденции к снижению, спектр их был тот же. Что и в фазе пролиферации.

Как видно из табл. 1, при внутриматочной контрацепции МА клеток эндометрия не претерпевала значительных изменений. Лишь в группе женщин, применявших ВМК сроком до 1 года, выявлено снижение МА клеток эпителия и стромы эндометрия, но оно было проходящим, и при более длительном использовании ВМК отмечалась нормальная митотическая активность. Подобные результаты приводят некоторые исследователи [2, 3], изучавшие митотический режим эндометрия при ношении ВМК. Поскольку эстрогены регулируют синтез ДНК и вступление клеток в фазу митоза, снижение пролиферативной активности клеток эндометрия при использовании инертных ВМК в течение года Л.С. Ежова и соавт. [2] объясняют нарушением утилизации стероидных гормонов в клеточных структурах органов-мишеней.

Таблица 1

Характеристика митотического режима эндометрия женщин при различных сроках применения ВМК

Показатели митотического режима	Клетки	Срок применения ВМС					
		Контроль	До 12 мес	13-36 мес	37-60 мес	61-84 мес	85-144 мес
Средняя стадия пролиферации							
Митотическая	Эпителий	$50,1 \pm 2,2$	$36,6 \pm 3,4^*$	$52,8 \pm 1,3$	$48,5 \pm 2,0$	$51,6 \pm 3,7$	$52,3 \pm 2,1$

активность	Строма	22,3+/- 2,06	13,1+/- 1,4*	22,9+/- 3,2	21,6+/- 1,2	24,1+/- 2,3	23,4+/- 1,9
Число метафаз	Эпителий	32,4+/-2,1	33,6+/- 4,1	39,3+/- 3,5	30,7+/- 0,9	38,2+/- 2,5	48,6+/- 3,7*
	Строма	34,4+/-3,2	34,3+/- 2,6	38,7+/- 2,6	28,5+/- 1,9	34,7+/- 1,6	48,3+/- 3,5*
% патологических митозов	Эпителий	1,8+/-0,3	1,7+/- 0,6	1,95+/- 0,1	1,6+/-0,2 1,5+/-0,2	2,4+/-0,4 1,8+/-0,3	4,3+/- 0,3*
	Строма	1,7+/-0,2	1,46+/- 0,1	1,3+/- 0,2			2,8+/- 0,2*
Средняя стадия секреции							
Митотическая активность	Эпителий	16,2+/-0,4	14,9+/- 0,6	15,1+/- 0,35	15,49+/- 0,2	15,62+/- 0,2	16,9+/- 0,6
	Строма	4,8+/-0,5	3,37+/- 0,4*	4,2+/- 0,2	5,75+/- 0,2	5,34+/- 0,3	5,2+/- 1,0
Число метафаз	Эпителий	25,1+/-1,6	22,9+/- 2,6	26,9+/- 5,8	30,5+/- 3,9	30,3+/- 4,2*	47,4+/- 2,5*
	Строма	25,6+/-4,7	29,1+/- 3,5	26,4+/- 3,5	35,3+/- 2,7	38,3+/- 3,9	36,4+/- 2,3
% патологических митозов	Эпителий	0,5+/-0,02	0,35+/- 0,01*	0,61+/- 0,12	0,59+/- 0,05	0,48+/- 0,01	0,71+/- 0,14*
	Строма	0,4+/-0,05	0,73+/- 0,15	0,6+/- 0,09	0,5+/- 0,04	0,69+/- 0,06*	0,92+/- 0,02*

*p<0,05

К настоящему времени накоплен большой фактический материал [4 и др.], позволяющий считать, что малигнизация эндометрия сопровождается не только возрастанием интенсивности клеточного деления, но и резким увеличением числа метафаз (9 до 70 %) и патологических митозов (до 30–40 %).

Анализ митотического режима клеток эпителия и стромы эндометрия на фоне применения ВМК показал, что соотношение числа профаз и метафаз, количество и спектр патологических митозов значительно не отличались от данных контрольной группы женщин. Однако в нашем наблюдении у пациенток, применявших внутриматочные контрацептивы более 84 мес, наблюдалось некоторое увеличение числа метафаз и патологических митозов (p<0,05) с преобладанием патологии тех же видов, что и в контроле.

В результате выполненного исследования было установлено, что среднее содержание полового хроматина (ПХ) в нормальном пролиферирующем эндометрии контрольной группы женщин составило 35,9±2,1 % при крайних вариантах от 23 до 56 %, в секреторно преобразованном – 41,1±1,6 % при крайних вариантах от 27 до 64 %.

Данные о среднем содержании ПХ в железистом эпителии неизмененного эндометрия в зависимости от длительности применения ВМК представлены в табл. 2, из которой видно, что содержание ПХ не претерпевало значительных изменений, характерных для пролиферативных процессов слизистой оболочки матки [12]. Однако наблюдалось повышение содержания ПХ в эндометрии женщин, использовавших ВМК до 12 мес ($p < 0,05$). Обнаруженное процентное увеличение ПХ сочеталось с понижением митотической активности железистого эпителия эндометрия. Снижение пролиферативной активности клеток слизистой матки на фоне применения ВМК было транзиторным.

Таблица 2

Содержание полового хроматина в железистом эпителии эндометрия в зависимости от длительности внутриматочной контрацепции

Срок применения ВМС (мес)	Средняя фаза пролиферации		Средняя фаза секреции	
	Число женщин	Содержание ПХ в %	Число женщин	Содержание ПХ в %
Контроль	10	35,9±2,1	11	41,1±1,6
6 – 12	10	49,3±1,1*	10	54,2±2,3*
12 – 36	11	32,7±1,5	10	43,5±1,1
37 – 60	10	36,4±2,1	12	39,9±1,6
61 – 84	10	33,8±1,7	10	38,9±2,0
85 – 144	8	34,1±1,9	10	40,9±1,7

* $p < 0,05$.

Таким образом, в результате проведенных исследований можно заключить, что в эндометрии при использовании внутриматочных контрацептивов не создаются условия для возникновения выраженных пролиферативных процессов и атипии.

Список литературы

1. Ганина К.П. Цитогенетическая диагностика в онкоморфологии. – Киев, 1980. – С.215.
2. Ежова Л.С. Влияние внутриматочных контрацептивов на митотический режим эндометрия / Л.С. Ежова, Б.И. Железнов, Н.Б. Антипова // Акушерство и гинекология. – 1990. – № 3. – С. 39-40.
3. Железнов Б.И. Особенности митотического режима эндометрия при применении внутриматочных контрацептивов / Б.И. Железнов, Л.С. Ежова, Н.Б. Антипова // Труды III съезда акушеров-гинекологов Белоруссии. – Минск, 1989. – С. 138-139.
4. Казанцева И.А. Исследование митотического режима в морфологической диагностике опухолей // Архив патологии. – 1980. – № 2. – С. 77-82.
5. Петров Ю.А. Нюансы митотического режима эндометрия при использовании внутриматочных противозачаточных средств // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2016. – № 4–5. – С. 926-928.
6. Петров Ю.А. Изучение ДНК в слизистой оболочке матки при внутриматочной контрацепции // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2016. – № 4-5. – С. 922-925.
7. Петров Ю.А. Информативность гистероскопии в диагностике хронического эндометрита при ранних репродуктивных потерях //Фундаментальные исследования. – 2012. – №1-1. – С. 85-88.
8. Петров Ю.А. Хронический эндометрит в репродуктивном возрасте: этиология, патогенез, диагностика, лечение и профилактика: автореферат дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2012. – 47с.
9. Петров Ю.А. Эффективность сонографической диагностики хронического эндометрита // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. – 2011. – № S5. –С. 248-253.
10. Петров Ю.А. Возможности таргентной терапии хронического эндометрита с учетом патоморфотипа / Ю.А. Петров, В.Е. Радзинский, Е.А. Калинина, Д.В. Широкова, М.Л. Полина // Медицинский вестник Юга России. – 2015. – № 4. – С. 71-75.
11. Радзинский В.Е., Петров Ю.А., Полина М.Л. Хронический эндометрит в современной перспективе // Казанский медицинский журнал. – 2012. –Т. 93. – № 1. – С. 178.
12. Роткина И.Е. Влияние синтетических прогестинов на содержание полового хроматина в гиперплазированной эндометрии / И.Е. Роткина, Л.А. Луцик // Акушерство и гинекология. – 1987. – № 7. – С. 33-35.

13. Сафронникова Н.Р. Контрацепция, ановуляция и рак / Н.Р. Сафронникова, Я.В. Бохман
// Онкологические аспекты ановуляции. – Псков, 1980. – С. 28-33.