

Факторы риска гиперпластических процессов эндометрия у женщин в репродуктивном возрасте

М.Р.Оразов¹, В.Е.Радзинский¹, С.Э.Аракелов¹,
М.Б.Хамошина¹, Е.Н.Носенко², А.О.Духин¹,
Л.Р.Токтар¹, Ю.С.Читанова¹, Р.Е.Орехов¹,
М.З.Абитова¹
¹РУДН, Москва
²Одесский национальный медицинский институт МОЗ Украины, Одесса, Украина

Высокая распространенность гиперпластических процессов эндометрия, неясная этиология, полигенность и риски канцерогенной трансформации еще более актуализируют научный интерес к данной проблеме. *Цель исследования:* выявить факторы риска развития гиперпластических процессов эндометрия у женщин репродуктивного возраста. *Материал и методы.* В исследование были включены 176 (n=176) женщин репродуктивного возраста (средний возраст исследованных 35±5,0 лет), страдающих гиперпластическими процессами эндометрия. Контрольную группу составили 30 условно здоровых женщин аналогичного возраста без гиперпластических процессов эндометрия. *Результаты исследования.* Распространенность таких гинекологических болезней, как эндометриоз и лейомиома матки, была статистически значимо выше в 5,5 и 8,7 раза, воспалительных болезней органов малого таза в 3,0 раза у женщин изучаемой когорты в сравнении с женщинами группы контроля ($p<0,005$). *Выводы.* Статистически значимыми факторами риска гиперпластических процессов эндометрия у женщин репродуктивного возраста являются: воспалительные заболевания органов малого таза в анамнезе – ОР=2,8, 95% ДИ (1,5–5,5), эндометриоз матки – ОР=5,54, 95% ДИ (1,43–21,4), лейомиома матки – ОР=8,69, 95% ДИ (1,24–60,5), а также доброкачественные нераковые болезни молочной железы – ОР=3,1 95% ДИ (1,37–6,9).

Ключевые слова: рак эндометрия, гиперпластические процессы эндометрия, факторы риска.

Risk Factors of Endometrial Hyperplasia in Women of Reproductive Age

M.R.Orazov¹, V.E.Radzinsky¹, S.E.Arakelov¹,
M.B.Khamoshina¹, E.N.Nosenko², A.O.Dukhin¹,
L.R.Toktar¹, Yu.S.Chitanava¹, R.E.Orekhov¹,
M.Z.Abitova¹
¹RUDN University, Moscow

²Odessa National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Odessa, Ukraine

High prevalence of endometrial hyperplasia, unclear etiology, and polygenic risks of carcinogenic transformation actualize scientific interest in this problem. *The aim of the study is to identify risk factors for the development of endometrial hyperplastic processes in women of reproductive age. Material and methods.* The study included 176 women (n=176) of reproductive age (with the average age 35±5.0 years) with endometrial hyperplasia. The control group consisted of 30 healthy women of similar age without endometrial hyperplasia. *Results of the study.* The prevalence of gynecological diseases such as endometriosis and uterine leiomyoma was 5.5 and 8.7 times higher, while the prevalence of inflammatory diseases of the pelvic organs was 3.0 times higher in women from the study group, in comparison with women from the control group. *Conclusion.* The statistically significant risk factors of endometrial hyperplastic processes in women of reproductive age are: inflammatory diseases of the pelvic organs in anamnesis – RR=2.8, 95% CI (1.5-5.5), endometriosis of the uterus – RR=5.54, 95% CI (1.43-21.4), uterine leiomyoma – RR=8.69, 95% CI (1.24-60.5), as well as benign breast conditions – RR=3.1, 95% CI (1.37-6.9).

Keywords: endometrial cancer, endometrial hyperplasia, risk factors.

Актуальность проблемы

Согласно рекомендациям Королевской коллегии акушеров-гинекологов (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG)) Великобритании совместно с Британским обществом гинекологов-эндоскопистов (British Society for Gynaecological Endoscopy (BSGE)), гиперпластические процессы эндометрия (ГПЭ) дефинируются как аномальная пролиферация желез эндометрия, приводящая к увеличению количества желез по отношению к стромальному компоненту по сравнению с нормальным эндометрием в стадии пролиферации [1–3].

Вместе с тем, актуальность проблемы ГПЭ продиктована большой их распространенностью в женской популяции и онкологической настороженностью [4]. На сегодня официально признано, что ГПЭ является одной из важных и потенциально подрывающих здоровье медицинских проблем, бросающих вызов врачам всего мира. Неуклонный рост числа больных, страдающих ГПЭ, неясная этиология, переменные клинические проявления и высокая частота рецидива и риск малигнизации, а также низкая эффективность лечения привели к тому, что в последние годы значительно увеличился научный интерес к данной проблеме [4].

Сегодня во всем мире актуализируется предиктивно-парситипативные направления в медицине, и в этом контексте весьма важным является мероприятия по профилактике пролиферативных опухолей репродуктивных органов, особенно у женщин фертильного возраста.

Цель исследования: выявить факторы риска развития ГПЭ у женщин репродуктивного возраста.

Материал и методы

В настоящее исследование были включены 176 (n=176) женщин репродуктивного возраста с ГПЭ. Из них у 58 (33,0%) была диагностирована железистая гиперплазия эндометрия (ЖГЭ), у 70 (39,8%) – выявлен полип эндометрия (ПЭ) и у 48 (27,3%) – аденоматозная гиперплазия эндометрия (АГЭ). Диагноз

Заболевание	Частота гинекологических заболеваний, абс. (%)				Группа контроля	P_{4-5}
	Наличие ГПЭ		АГЭ	Всего		
	ЖГЭ	ПЭ				
ВЗОМТ	35 (60,3)	43 (61,4)	41 (85,4)	119 (67,6)	7 (23,3)	<0,001*
АМК	16 (27,6)	19 (27,1)	11 (22,9)	46 (26,1)	4 (13,3)	0,131
Эндометриоз	21 (36,2)	19 (27,1)	25 (52,1)	65 (36,9)	2 (6,7)	0,001*
Миома матки	33 (56,9)	10 (14,3)	8 (16,7)	51 (29,0)	1 (3,3)	0,003*
ДЗШМ	5 (8,6)	14 (20,0)	43 (89,6)	62 (35,2)	2 (6,7)	0,002*
ДОЯ	15 (25,9)	19 (27,1)	3 (6,3)	37 (21,0)	5 (16,7)	0,584
ДЗМЖ	22 (37,9)	27 (38,9)	42 (87,5)	91 (51,7)	5 (16,7)	<0,001*
Бесплодие	9 (15,5)	5 (7,1)	19 (39,6)	33 (18,8)	1 (3,3)	0,036*

Примечание. * различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$).

ГПЭ был верифицирован строго на основании морфологического исследования. Контрольную группу составили 30 условно здоровых женщин аналогичного возраста без ГПЭ (таблица). Данная группа была сформирована из числа женщин обратившихся для профилактического осмотра и давших информированное согласие на участие в исследовании. *Критерии включения в исследование:* возраст пациенток от 18 до 45 лет, наличие морфологически верифицированного диагноза ГЭ (МКБ: N85.0, N85.1, N84.0; простой, комплексной и атипической), наличие информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии исключения из исследования: онкологические заболевания в настоящее время или в анамнезе, острые воспалительные заболевания органов малого таза, некомпенсированные тяжелые соматические болезни, гормонально-активные опухоли яичников, беременность, психические заболевания, отказ от участия или невыполнение рекомендаций. У каждой обследованной при сборе анамнеза обращали внимание на возраст менархе, характер менструальной функции, регулярность и продолжительность менструального цикла. Оценке была подвержена модель сексуального поведения пациенток: возраст начала половой жизни, количество половых партнеров, сведения о браке. Учитывали длительность лечения, течение, исход перенесенных гинекологических заболеваний; особенности детородной функции, сведения о каждой беременности, особенности их течения, родах, паритете, интергенетическом интервале. Учет экстрагенитальных заболеваний проводили в соответствии с данными клинических, лабораторных и функциональных исследований по специально разработанной программе, при детальном изучении анамнеза и сведений, полученных из медицинской документации (выписки из амбулаторных карт, историй болезни, эпикризы, протоколы исследований, заключения гистологических исследований).

Статистические методы и обработка данных. Полученные в результате подсчета данные статистически обрабатывали с использованием компьютерной программы SPSS 7.5 for Windows statistical software package (IBM Analytics, США). При этом определяли вариационные ряды, выборочное среднее, стандартную ошибку выборочного среднего (SEM) и вероятность различия. Затем оценивали соответствие/несоответствие полученных результатов нормальному распределению с применением критерия Колмагорова–Смирнова. При статистической обработке для оценки достоверности различий средних значений между группами использовались следующие непараметрические критерии: U-критерий Манна–Уитни, H-критерий Краскалла–Уоллеса. При отсутствии нормального распределения данных использовали

непараметрический критерий F. Wilcoxon (Statistical Methods for Research Workers) с уровнем значимости $p < 0,05$. Для более глубокого статистического анализа факторов риска ГПЭ использовался критерий относительного риска (ОР), который отражает кратность повышения риска исхода при наличии соответствующего фактора. Генеральная совокупность рассчитывалась с границей 95% доверительного интервала (95% ДИ). На основании данных, полученных при статистическом анализе, значимость взаимосвязи исхода и фактора считалась доказанной, если доверительный интервал находился за пределами границы отсутствия эффекта, которую принимали за 1.

Результаты исследования

Средний возраст обследованных, обратившихся для оперативного лечения ГПЭ на клинические базы кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии РУДН – $35 \pm 5,0$ лет.

Следует отметить, что распространенность воспалительных заболеваний органов малого таза была достоверно чаще в 3,0 раза у женщин изучаемой когорты в сравнении с группой контроля ($p < 0,005$).

Частота таких гинекологических болезней, как эндометриоз и лейомиома матки, была статистически значимо выше в 5,5 и 8,7 раза в группе женщин с ГПЭ в сравнении женщинами без него ($p < 0,005$). Факторами риска возникновения атипической ГЭ у женщин репродуктивного возраста являлись следующие: поздний возраст менархе – $14,8 \pm 4,8$ года (ДИ 95% 14,1–15,5); ранний возраст начала половой жизни – $18,2 \pm 7,89$ года (ДИ 95% 16,0–20,4); наличие гинекологических заболеваний (ВЗОМТ – 85,4% ($p < 0,001$), эндометриоза – 52,1% ($p < 0,001$), доброкачественных заболеваний молочной железы – 87,5% ($p < 0,001$), и шейки матки – 89,6% ($p < 0,001$), бесплодие – 39,6% ($p < 0,001$)). Наши данные нашли отражение в работах и иностранных коллег [3].

Результатами нового (2019) обсервационного исследования другой степени доказательности с включением 240 женщин с ГПЭ на основании многомерной логистической регрессии и ROC-анализа было установлено, что достоверными факторами риска ГПЭ являются ИМТ ≥ 30 (индекс массы тела) (ОР=7,70, 95% ДИ 1,90–31,17), сахарный диабет (ОР=9,71, 95% ДИ 1,63–57,81), а также нерегулярный менструальный цикл в анамнезе (ОР=1,20, 95% ДИ 1,08–1,34) [5]. Авторы обзора сделали вывод о том, что одновременное присутствие нескольких факторов риска значительно увеличивает вероятность канцероматозной трансформации эндометрия [5].

Таким образом, на основании данных научной литературы и результатах нашей работы следует констатировать факт, что ГПЭ, в частности атипическая

гиперплазия, являются лидирующими факторами реализации канцероматозной трансформации эндометрия.

Вывод

Статистически значимыми факторами риска гиперпластических процессов эндометрия у женщин репродуктивного возраста являются: воспалительные заболевания органов малого таза в анамнезе – ОР=2,8, 95% ДИ (1,5–5,5), эндометриоз матки – ОР=5,54, 95% ДИ (1,43–21,4), лейомиома матки – ОР=8,69, 95% ДИ (1,24–60,5), а также доброкачественные нераковые болезни молочной железы – ОР=3,1 95% ДИ (1,37–6,9).

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Материалы статьи нигде ранее не публиковались.

Литература

1. Kurman RJ, et al. WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs. 4th ed.: IARC; 2016.
2. Long-term effect of pregnancy-related factors on the development of endometrial neoplasia: A nationwide retrospective cohort study. PLoS One. 2019 Mar 28;14(3):e0214600. doi:10.1371/journal.pone.0214600. eCollection 2019.
3. Does surgical treatment of atypical endometrial hyperplasia require referral to a gynecologic oncologist? Am J Obstet Gynecol. 2019 May; 220 (5): 460–464. doi: 10.1016/j.ajog.2019.12.010. Epub 2018 Dec 7.
4. Араkelов, С.Э. Гиперплазия эндометрия в возрастном аспекте. Генетические, иммунологические и эндокринные детерминанты патогенеза и прогнозирования: Дисс. ... докт. мед. наук. М.: 2017. – 285 с. / Arakelov, S.E. Giperplaziya endometriya v vozrastnom aspekte. Geneticheskie, immunologicheskie i endokrinnye determinanty patogeneza i prognozirovaniya: Diss. ... dokt. med. nauk. M.: 2017; 285.
5. Prediction of Endometrial Hyperplasia and Cancer among Premenopausal Women with Abnormal Uterine Bleeding. Biomed Res Int. 2019 Mar 18;2019:8598152. doi: 10.1155/2019/8598152. eCollection 2019.

Сведения об авторах:

Оразов Мекан Рахимбердыевич – д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Российского университета дружбы народов, Москва

Радзинский Виктор Евсеевич – д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, заслуженный деятель науки РФ, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Российского университета дружбы народов, Москва

Араkelов Сергей Эрнестович – д.м.н., заведующий кафедрой семейной медицины с курсом паллиативной медицинской помощи ФПКМР Российского университета дружбы народов, Москва

Хамошина Марина Борисовна – д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Российского университета дружбы народов, Москва

Носенко Елена Николаевна – д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии Одесского национального медицинского университета МОЗ Украины, Одесса, Украина

Духин Армен Олегович – д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Российского университета дружбы народов, Москва

Токтар Лилия Равильевна – к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии медицинского факультета, Медицинского института Российского университета дружбы народов, Москва

Читанова Юрий Сергеевич – аспирант кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Российского университета дружбы народов, Москва

Орехов Роман Евгеньевич – аспирант кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Российского университета дружбы народов, Москва

Абитова Марианна Заурбиевна – клинический ординатор кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского Института Российского университета дружбы народов, Москва