

Прогностическое значение уровней специфических аутоантител у пациенток репродуктивного возраста с полипами эндометрия

А. В. Ткаченко, Н. И. Свиридова, И. А. Гриценко, С. Н. Максимов

Институт непрерывного медицинского и фармацевтического образования ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Волгоград

РЕЗЮМЕ

Проблема полипов эндометрия (ПЭ) у женщин репродуктивного возраста является одной из актуальных проблем современной гинекологии. Частота выявления ПЭ, по данным отечественных и зарубежных ученых, достигает 25–35%, в связи с чем они занимают ведущее место в структуре внутриматочной патологии.

Цель исследования. Изучить уровни специфических аутоантител (к двуспиральной ДНК; к антигенам TrM-03 и коллагену) и оценить их прогностическое значение для риска формирования и рецидивирования у пациенток репродуктивного возраста.

Материалы и методы. Проведено обследование 86 пациенток в возрасте от 18 до 45 лет (средний возраст составил $34,1 \pm 6,3$ года), поступивших на гистероскопию, гистерорезекцию ПЭ. Изучение относительного содержания специфических аутоантител к двуспиральной ДНК, к антигенам TrM-03 и коллагену в сыворотке крови осуществлялось методом твердофазного иммуноферментного анализа с помощью наборов специализированных реагентов («ЭЛИ-П-Комплекс»).

Результаты. В ходе исследования установлено, что в подавляющем большинстве (65,1%) случаев ПЭ манифестировали различными типами АМК. У всех пациенток с ПЭ диагностированы достоверное снижение уровня аутоантител к двуспиральной ДНК, являющейся маркером процессов апоптоза, а также статистически значимое снижение уровней аутоантител к антигенам тромбоцитов TrM-03. Профиль отклонений уровня аутоантител к TrM-03 от референтного диапазона в области отрицательных значений коррелировал с повышением среднего уровня аутоантител к коллагену.

Выводы. Определение уровней ауто-АТ к двуспиральной ДНК в сыворотке крови может быть использовано в качестве маркера прогнозирования рецидивирующего течения ПЭ. Определение уровней ауто-АТ к антигенам тромбоцитов TrM-03 и к коллагену в сыворотке крови может быть применено в качестве маркеров развития АМК по типу ОМК или сочетания ОМК и ММК у пациенток с полипами эндометрия.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: полипы эндометрия, аномальные маточные кровотечения, аутоиммунитет.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии возможного конфликта интересов.

Prognostic value of levels of specific autoantibodies in patients of reproductive age with endometrial polyps

L. V. Tkachenko, N. I. Sviridova, I. A. Griksenko, S. N. Maksimov

Institute for Continuing Medical and Pharmaceutical Education of Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

SUMMARY

The problem of endometrial polyps in women of reproductive age is one of the urgent problems of modern gynecology. The detection rate of PE according to the data of domestic and foreign scientists reaches 25–35%, and therefore they occupy a leading place in the structure of intrauterine pathology.

The aim. To study the levels of specific autoantibodies (to double-stranded DNA; to TrM-03 antigens and collagen) and to assess their prognostic value for the risk of PE formation and recurrence in patients of reproductive age.

Materials and methods. Examination of 86 patients aged 18 to 45 years (average age was 34.1 ± 6.3 years), admitted for hysteroscopy, hysteroresection of PE. Study of the relative content of specific autoantibodies to double-stranded DNA, which is a marker of apoptosis processes, as well as a statistically significant decrease in the levels of autoantibodies to platelet antigens TrM-03. The profile of deviations in the level of autoantibodies to TrM-03 from the reference range in the area of negative values correlated with an increase in the average level of autoantibodies to collagen.

Results. In the course of this study, it was found that in the overwhelming majority of cases (65.1%) PEs were manifested by various types of AMC. All patients with PE were diagnosed with a significant decrease in the level of autoantibodies to double-stranded DNA, which is a marker of apoptosis processes, as well as a statistically significant decrease in the levels of autoantibodies to platelet antigens TrM-03. The profile of deviations in the level of autoantibodies to TrM-03 from the reference range in the area of negative values correlated with an increase in the average level of autoantibodies to collagen.

Conclusions. Determination of the levels of auto-ATs to double-stranded DNA in serum can be used as a marker for predicting the recurrent course of PE. Determination of the levels of auto-ATs to platelet antigens TrM-03 and to collagen in blood serum can be used as markers for the development of AMC by the type of BMC or a combination of BMC and BMC in patients with endometrial polyps

KEY WORDS: endometrial polyps, abnormal uterine bleeding, autoimmunity.

CONFLICT OF INTERESTS. The authors declare no conflict of interest.

Проблема полипов эндометрия (ПЭ) у женщин репродуктивного возраста является одной из актуальных в современной гинекологии. Частота выявления ПЭ, по данным отечественных и зарубежных ученых, достигает 25–35%, в связи с чем они занимают ведущее место в структуре внутриматочной патологии [1–9]. Полипы эндометрия служат показанием для проведения каждой

четвертой гистероскопии ввиду их сопряженности с аномальными маточными кровотечениями (АМК), бесплодием и риском малигнизации [1, 2, 9–16].

Несмотря на многочисленные исследования, молекулярно-биологические механизмы развития полипов эндометрия до конца не известны, что не позволяет существенно снизить частоту данной патологии [1, 9].

Высокая частота встречаемости и рецидивирующее течение, ассоциация с маточными кровотечениями, а также отсутствие должной эффективности от проводимой терапии диктуют необходимость углубления и расширения спектра исследований, посвященных поиску информативных предикторов формирования и рецидивирования полипов эндометрия.

Цель исследования: изучить уровни специфических аутоантител (к двуспиральной ДНК, к антигенам ТгМ-03 и коллагену) и оценить их прогностическое значение для риска формирования и рецидивирования полипов эндометрия у пациенток репродуктивного возраста.

Материалы и методы

Проведено обследование 86 пациенток в возрасте от 18 до 45 лет (средний возраст составил $34,1 \pm 6,3$ года), поступивших на гистероскопию, гистерорезекцию полипов эндометрия в гинекологическое отделение ГБУЗ «Волгоградский областной клинический перинатальный центр № 2». Показанием к госпитализации явилось наличие эхографических признаков полипов эндометрия.

Критериями включения в исследования явились: возраст пациенток от 18 до 45 лет; наличие морфологически верифицированных полипов эндометрия без признаков атипии; информированное добровольное согласие пациенток на проведение необходимых диагностических мероприятий. *Критериями исключения* стали: атипичная гиперплазия и рак эндометрия; миома матки с субмукозным и центрипетальным расположением узлов; аденомиоз I–III степени; наличие острого или обострения хронического воспалительного процесса органов малого таза; наличие терапии иммуномодулирующими препаратами в течение последних 6 месяцев; тяжелые формы экстрагенитальной патологии; злокачественные новообразования любой локализации.

Всем пациенткам проведено обследование, включающее оценку характера менструального цикла и типа аномальных маточных кровотечений (в соответствии с классификацией FIGO, 2018), ультразвуковое исследование органов малого таза, гистероскопию, гистерорезекцию полипов эндометрия, раздельное диагностическое выскабливание стенок полости матки и цервикального канала, морфологическое исследование эндометрия, иммунологическое исследование сыворотки крови.

Изучение относительного содержания специфических аутоантител к двуспиральной ДНК, к антигенам ТгМ-03 и коллагену в сыворотке крови осуществлялось методом твердофазного иммуноферментного анализа с помощью наборов специализированных реагентов («ЭЛИ-П-Комплекс», производство МИЦ «Иммункулус», Москва). Измерение оптической плотности выполнено на ИФА-ридере (Bio-Tek ELx-800). Согласно рекомендациям производителя тест-системы границами физиологического (нормального) уровня аутоантител

к используемым антигенам необходимо считать диапазон от -20% до $+10\%$ от уровня средней индивидуальной иммунореактивности; пограничные (умеренные) отклонения уровня аутоантител от $+11\%$ до $+20\%$ и от -21% до -30% . Достоверными принято считать отклонения, которые находятся в диапазонах более $+20\%$ и менее -30% [17]. Полученные результаты сравнивались с содержанием аутоантител каждой специфичности у 30 здоровых женщин репродуктивного возраста, составивших контрольную группу.

Для статистической обработки полученных цифровых результатов использовались методы вариационной статистики в модификации алгоритмов пакета прикладных программ Statistica 6.0. После проведения проверки на нормальность распределения признаков в выборке с использованием метода Шапиро – Уилка сравнение количественных показателей осуществляли непараметрическими тестами Краскела – Уоллиса и U-критерием Манна – Уитни. Для установления различий частот встречаемости признака в выборках использовали критерий χ^2 . Также определялась достоверность различий сопоставляемых средних величин по параметрическому критерию Стьюдента. Статистически значимыми считались отличия при $p < 0,05$ (95 %-ный уровень значимости) и при $p < 0,01$ (99 %-ный уровень значимости). Для изучения связи между показателями проводился корреляционный анализ с вычислением коэффициента корреляции Пирсона и последующим установлением его значимости по t-критерию Стьюдента.

Результаты

В ходе настоящего исследования установлено, что в подавляющем большинстве случаев (65,1 %) полипы эндометрия манифестировали различными типами аномальных маточных кровотечений, в то время как у 30 (34,9 %) пациенток они были диагностированы при ультразвуковом исследовании. Установлено, что у 44,6 % АМК проявлялись в форме обильных менструальных кровотечений, при этом у каждой третьей (30,4 %) пациентки отмечены межменструальные кровотечения. Сочетание обильных и межменструальных кровотечений диагностировано у 8 (14,3 %) женщин, в то время как обильные менструальные кровотечения на фоне олигоменореи выявлены у 7 (12,5 %). Обращает на себя внимание тот факт, что у данной когорты пациенток полипы эндометрия сочетались с неатипичными формами гиперплазии эндометрия (простой гиперплазией эндометрия, ПГЭ) или комплексной гиперплазией эндометрия (КГЭ).

Анализ гистологических заключений позволил выявить морфологические особенности эндометрия обследуемых пациенток. Установлено, что у 44 (51,2 %) женщин полипы эндометрия определялись на фоне хронического эндометрита. Следует отметить, что полипы на фоне неизменного эндометрия выявлены в 40,7 % случаев, в то время как ПГЭ или КГЭ без атипии диагностирована у 7 (8,1 %) обследуемых. Верифицированы следующие формы ПЭ: железистые – в 11,7 % случаев,

железисто-фиброзные – у 69 (80,2 %) пациенток, фиброзные – у 7 (8,1 %) женщин.

Все пациентки были разделены на две группы: I группу составили 47 (54,7 %) женщин с впервые выявленными полипами эндометрия; во II группу вошли 39 (45,3 %) пациенток, имеющих рецидивирующее течение заболевания (два и более эпизода рецидива ПЭ).

У всех пациенток с ПЭ диагностировано достоверное снижение уровня аутоантител к двуспиральной ДНК, являющейся маркером процессов апоптоза, в сравнении с пациентками контрольной группы ($p < 0,05$), что, вероятно, является одним из пусковых механизмов развития ПЭ (см. рис.). Кроме того, выявлены достоверные различия ($p < 0,05$) уровня профилей аутоантител к двуспиральной ДНК в когорте пациенток с рецидивирующими ПЭ ($-34,42 \pm 3,46 \%$) и больными с первичным эпизодом заболевания ($-23,54 \pm 2,62 \%$) (см. рис.). Нами установлена сильная корреляционная связь между средним содержанием профилей аутоантител к двуспиральной ДНК при впервые выявленных ПЭ и уровнем профилей аутоантител при рецидивирующих ПЭ ($r = 0,825$; $p = 0,04$). Полученные данные свидетельствуют о том, что определение содержания уровней ауто-АТ к двуспиральной ДНК в сыворотке крови может быть использовано в качестве маркера прогнозирования рецидивирующего течения полипов эндометрия у пациенток репродуктивного возраста.

В ходе настоящего исследования диагностировано достоверное снижение профилей аутоантител к антигенам тромбоцитов ТгМ-03 ($p < 0,05$), что могло явиться одним из патогенетических фактором возникновения АМК. При этом средний уровень ауто-АТ к антигенам тромбоцитов ТгМ-03 был в 1,4 раза ниже в группе больных с рецидивирующим течением полипов эндометрия в сравнении с когортой пациенток, имеющих первичный эпизод заболевания. Обращает на себя внимание тот факт, что наиболее низким показателем содержания ауто-АТ к антигенам тромбоцитов ТгМ-03 были отмечены пациентки, имеющие АМК в форме ОМК или сочетания ОМК и ММК ($-22,68 \pm 3,12 \%$ и $-24,06 \pm 2,84 \%$ соответственно).

Профиль отклонений уровня аутоантител к ТгМ-03 от референтного диапазона в области отрицательных значений у пациенток с ПЭ коррелировал с повышением среднего уровня аутоантител к коллагену. В обеих группах нами установлены корреляционные связи между уровнем содержания аутоантител к антигенам тромбоцитов ТгМ-03 и длительностью кровотечения ($r = -0,538$, $p < 0,01$; $r = -0,742$, $p < 0,01$ соответственно), а также уровнем содержания аутоантител к коллагену и длительностью кровотечения ($r = 0,426$, $p < 0,01$; $r = 0,682$, $p < 0,01$).

Выводы

Проведенный нами анализ изменений в содержании специфических аутоантител к двуспиральной ДНК, к антигенам тромбоцитов ТгМ-03 и коллагену у пациенток репродуктивного возраста с полипами эндометрия позволяет сделать следующие выводы:

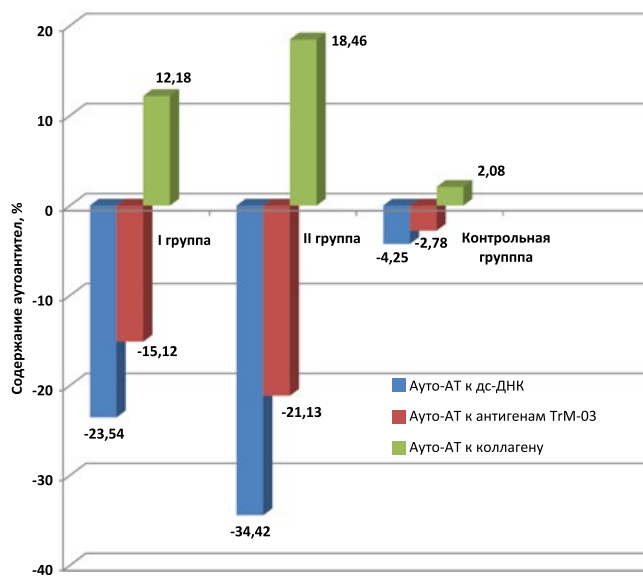


Рисунок. Содержание специфических аутоантител в сыворотке крови у пациенток с полипами эндометрия.

- определение уровней ауто-АТ к двуспиральной ДНК в сыворотке крови может быть использовано в качестве маркера прогнозирования рецидивирующего течения полипов эндометрия;
- определение уровней ауто-АТ к антигенам тромбоцитов ТгМ-03 и к коллагену в сыворотке крови может быть применено в качестве маркеров развития АМК по типу ОМК или сочетания ОМК и ММК у пациенток с полипами эндометрия.

Заключение

Таким образом, выявленные особенности параметров аутоиммунитета у женщин репродуктивного возраста с полипами эндометрия обосновывают возможность дифференцированного подхода к тактике ведения пациенток с данной патологией.

Список литературы / References

1. Асатурова АВ, Чернуха ГЕ, Иванов ИА, Кузмин АА. Клинико-морфометрические особенности полипов эндометрия и механизмы возникновения аномальных маточных кровотечений. Акушерство и гинекология. 2019; 7: 64–65.
Asaturova A.V., Chernukha GE, Ivanov IA, Kuzmin AA. Clinical and morphometric characteristics of endometrial polyps and underlying mechanisms of abnormal uterine bleeding. Obstetrics and gynecology. 2019; 7: 64–65 (in Russian).
2. Clark TJ, Stevenson H. Endometrial polyps and abnormal uterine bleeding (AUB-P)-what is the relationship; how are they diagnosed and how are they treated? Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol. 2017; 40: 89–104.
3. Tanos V, Berry KE, Berry KE, Seikkula J, Abi Raad E, Stavroulis A, Sleiman Z, et al. The management of polyps in female reproductive organs Int. J. Surg. 2017; 43: 7–16.
4. Чернуха ГЕ, Асатурова АВ, Иванов ИА, Думановская МР. Структура патологии эндометрия в различные возрастные периоды. Акушерство и гинекология. 2018; 8: 129–34.
Chernukha GE, Asaturova A.V., Ivanov IA, Dumanovskaya MR. The structure of the pathology of the endometrium at different age. Obstetrics and gynecology. 2018; 8: 129–134 (in Russian).
5. Capmas P, Pourcelot AG., Giral E, Fedida D, Fernandez H. Office hysteroscopy: a report of 2402 cases. J. Gynecol. Obstet. Biol. Report. (Paris). 2016; 45 (5): 445–450.
6. Elfayomy AK, Soliman BS. Risk factors associated with the malignant changes of symptomatic and asymptomatic endometrial polyps in premenopausal woman. J. Obstet. Gynaecol. India. 2015; 65 (3): 186–192.
7. Kanthi JM, Remadevi C, Sumathy S, Sharma D, Sreedhar S, Jose A. Clinical study of endometrial polyp and role of diagnostic hysteroscopy and blind avulsion of polyp. J. Clin. Diagn. Res. 2016; 10 (6): QC01–4.

8. Кондриков НИ, Баранова ИВ. Патология матки. Руководство для врачей. М.: Практическая медицина; 2019: 229–233.
Kondrikov NI, Baranova IV. Pathology of the uterus. A guide for doctors. M.: Practical medicine; 2019: 229–233 (In Russian).
9. Дубровина СО, Киревнина ЛВ, Лесной МН. Аномальное маточное кровотечение: причины, диагностика и лечение. Акушерство и гинекологии. 2021; 1: 170–177.
Dubrovina SO, Kirevnina LV, Lesnoy MN. Abnormal uterine bleeding: causes, diagnosis and treatment. Obstetrics and gynecology. 2021; 1: 170–177 (In Russian).
10. Ray S, Ray A. Non-surgical intervention for treating heavy menstrual bleeding (menorrhagia) in women with bleeding disorders. Cochrane Database Syst. Rev. 2016; (11): CD010338.
11. Соловьева АС, Черус ЛА. Аномальные маточные кровотечения у женщин в репродуктивном возрасте и пременопаузе. Акушерство и гинекологии. 2020; 8: 29–38.
Solovyeva AV, Cherus LA. Abnormal uterine bleeding in women of reproductive age and premenopause. Obstetrics and gynecology. 2020; 8: 29–38 (In Russian).
12. Bradley LD, Gueye NA. The medical management of abnormal uterine bleeding in reproductive-age women. Am. J. Obstet. Gynecol. 2016; 214 (1): 31–34.
13. Тен АР, Обоскалова ТА, Лаврентьева ИВ, Воронцова АВ. Особенности ведения женщин различных возрастных групп с аномальными маточными кровотечениями. Пермский медицинский журнал. 2016; 33 (5): 32–37.
Ten AR, Oboskalova TA, Lavrentyeva IV, Vorontsova AV. Features of management of women of different age group with abnormal uterine bleeding. Perm. Medical Journal. 2016; 33 (5): 32–37. (In Russian).
14. Douglas LA, Davis AM. Assessment and Management of Heavy Menstrual Bleeding JAMA. 2020 Jan. 21; 323 (3): 270–271.
15. Narice BF, Delaney B, Dickson JM. Endometrial sampling in low-risk patients with abnormal uterine bleeding a systematic review and meta-synthesis. BMC Fam Pract 2018 30; 19: 135.
16. Полетаев АБ. Физиологическая иммунология (естественные аутоантитела и проблемы наномедицины). М.: Миклош; 2015: 1–219.
17. Poletaev AB. Physiological immunology (natural autoantibodies and nanomedicine problems). M.: Miklosh; 2015: 1–219 (In Russian).

Статья поступила / Received 01.09.21
Получена после рецензирования / Revised 09.09.21
Принята в печать / Accepted 10.09.21

Сведения об авторах

Ткаченко Людмила Владимировна, д.м.н., проф., зав. кафедрой акушерства и гинекологии. E-mail: tkachenko.fuv@mail.ru. ORCID: 0000-0002-1935-4277
Свиридова Наталья Ивановна, д.м.н., доцент, проф. кафедры акушерства и гинекологии. E-mail: n.i.sviridova@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-3175-4847
Гриценко Ирина Анатольевна, к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии. E-mail: irina-gritsenko@yandex.ru. ORCID: 0000-0001-6761-2990
Максимов Сергей Николаевич, аспирант кафедры акушерства и гинекологии. E-mail: maksimovs@list.ru. ORCID: 0000-0002-8884-6494

Институт непрерывного медицинского и фармацевтического образования
ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет»
Минздрава России, Волгоград

Автор для переписки: Ткаченко Людмила Владимировна.
E-mail: tkachenko.fuv@mail.ru

About authors

Tkachenko Lyudmila V., DM Sci, professor, head of Dept. of Obstetrics and Gynecology. E-mail: tkachenko.fuv@mail.ru. ORCID: 0000-0002-1935-4277
Sviridova Natalia I., DM Sci, associate professor, professor at Dept. of Obstetrics and Gynecology. E-mail: n.i.sviridova@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-3175-4847
Gritsenko Irina A., PhD Med, associate professor at Dept. of Obstetrics and Gynecology. E-mail: irina-gritsenko@yandex.ru. ORCID: 0000-0001-6761-2990
Maksimov Sergey N., graduate student of Dept. of Obstetrics and Gynecology. E-mail: maksimovs@list.ru. ORCID: 0000-0002-8884-6494

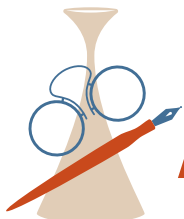
Institute for Continuing Medical and Pharmaceutical Education of Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

Corresponding author: Tkachenko Lyudmila V. E-mail: tkachenko.fuv@mail.ru

Для цитирования: Ткаченко Л.В., Свиридова Н.И., Гриценко И.А., Максимов С.Н. Прогностическое значение уровней специфических аутоантител у пациенток репродуктивного возраста с полипами эндометрия. Медицинский алфавит. 2021; (26): 33–36. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-26-33-36>

For citation: Tkachenko L.V., Sviridova N.I., Gritsenko I.A., Maksimov S.N. Prognostic value of levels of specific autoantibodies in patients of reproductive age with endometrial polyps. Medical alphabet. 2021; (26): 33–36. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-26-33-36>





III Общероссийская научно-практическая конференция для акушеров-гинекологов

12–13 ноября 2021 года, Санкт-Петербург

Оттовские чтения







