

DOI: 10.52705/2788-6190-2024-03.2-09
УДК 618.14-002718-007.61-092-02:616.9

Мікробіологічні особливості патогенезу гіперпластичних процесів матки

Ю. В. Страховецька^{1,2}

¹Національний університет охорони здоров'я Україні імені П. Л. Шупика, м. Київ

²Медичний центр «Ашера», м. Харків

Мета дослідження: встановлення ролі інфекційного патогену в 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 за захворювання (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: до I групи увійшли 50 жінок з гіперпластичним процесом ендометрія і міомою матки, до II групи – 50 жінок з гіперпластичним процесом ендометрія і аденоміозом; до III групи – 50 пацієнток з поєднанням трьох захворювань – аденоміозу, міоми матки і гіперплазії ендометрія. Підставою для включення в IV групу (групу порівняння) була наявність виключно гіперплазії ендометрія без поєднання з міомою матки і аденоміозом – 50 жінок. До V групи (контрольної групи) увійшли 50 гінекологічно здорових жінок (для зіставлення імунологічних показників). У комплексі проведених досліджень були використані клінічні, мікробіологічні, ехографічні, ендокринологічні, морфологічні та статистичні методи.

Результати. Патоморфологічними дослідженнями операційних біопатів (ендометрія, міоми матки і вогнищ аденоміозу) встановлено, що у хворих з поєднанням гіперплазії ендометрія з міомою матки і аденоміозом є ознаки хронічного запального процесу в тканинах матки. Інфікування тканин ендометрія і міометрія умовно патогенними мікроорганізмами (21,7% жінок з гіперпластичними процесами матки); ураженість ними не лише слизової оболонки, але і міоцитів (в 26,9% – з міомою матки, 16,1% – гіперплазією ендометрія, 40% – з аденоміозом). Високий середній титр *Mycoplasma hominis*. Кореляція гіперпластичних захворювань матки зі штамами мутантів *Mycoplasma hominis* ($r=+0,36$; $p=0,012$).

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

Ключові слова: гіперпластичні процеси матки, патогенез, мікробіологічні особливості.

Перинатологія та репродуктологія: від наукових досліджень до практики | Perinatology and reproductology: from research to practice

Публікації останніх років свідчать про значне збільшення поширеності гіперпластичних процесів матки (ГПМ), що супроводжується зростанням частоти оперативних втручань на органах репродуктивної системи, демонструючи соціальний аспект проблеми [1–5].

Низька ефективність лікувально-профілактичних заходів на сучасному етапі пояснюється відсутністю їхньої етіологічної спрямованості внаслідок недостатнього уявлення про ключові механізми проліферативних процесів у матці [6–10].

Все більшої актуальності набуває теорія про хронічне запалення матки, за якого відбувається спотворення реалізації дії естрогену на ендометрій і пригнічення функціональної активності нейтрофілів, що призводять до імунного дисбалансу [11–15]. Проте питання про роль інфекцій у розвитку ГПМ залишається маловивченим, що є підставою для виконання наукового дослідження.

Мета дослідження: встановлення ролі інфекційного патогену в розвитку ГПМ.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

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

Критерії включення у дослідження:

- наявність поєднаних ГПМ – два і більше захворювання (гіперплазія ендометрія, міома матки та аденоміоз), верифікованих морфологічно,
- фертильний вік – 25–45 років.

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

I група – 50 жінок із гіперпластичним процесом ендометрія і міомою матки;

II група – 50 жінок з гіперпластичним процесом ендометрія та аденоміозом;

III група – 50 пацієнток з поєднанням трьох захворювань (аденоміозу, міоми матки і гіперплазії ендометрія).

IV група (порівняння) – 50 жінок з виключно гіперплазією ендометрія (без поєднання з міомою матки та аденоміозом);

V група (контрольна) – 50 гінекологічно здорових жінок (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 (65,0%) із 200 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) проведено у 47,8% хворих: більш ніж у кожній п'ятій (17,9%) – з міомою матки, у третини – з аденоміозом (30,3%) і кожною другою – з поєднаними гіперпластичними захворюваннями матки (51,6%).

Органозберігаючі операції виконані кожній другій серед усіх прооперованих (52,1%), у 9,1% хворих з підслизовою локалізацією міоматозного вузла проведено гістерорезектоскопію.

Аналіз вікового цензу обстежених продемонстрував, що середній вік жінок з гіперплазією ендометрія і аденоміозом виявився вищим ($41,4 \pm 1,0$ року) порівняно з останніми

пацієнтками з ГПМ (у середньому – $36,9 \pm 1,4$ року). Пік розвитку ГПМ свідчить про омолодження цих захворювань, що реєструються у 80% жінок віком 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 на перенесені запальні захворювання статевих органів (вагініти, цервіцити, аднексити, ендометрити) вказували 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 найбільшою у жінок з аденоміозом і гіперплазією ендометрія (59,8%), у половини з максимально обтяженою гіперпластичною комбінацією (49,5%), при міомі матки реєструвалася 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: максимально така опинилася у пацієнток з поєднанням гіперплазії ендометрія, міомою матки та аденоміозом – у двох третин (70,3%), тоді як в останніх групах становила у середньому 66% і 61% відповідно.

Найчастіше реєстрованими виявилися захворювання травної системи – прерогатива практично двох третин пацієнток з поєднанням трьох гіперпластичних захворювань матки (72,7%) і кожної другої з міомою матки та аденоміозом (у середньому – 53,5%) ($p < 0,05$). Друге місце за частотою виявлення належало хворобам органів дихальної системи (хронічний тонзиліт, бронхіт, бронхіальна астма), що реєструються у двох третин (65,3%) і кожної другої з міомою матки й 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 усіх варіантів гіперпластичних захворювань матки, визначаючи таких потенційно «неблагонадійних» у прогностичному плані за рахунок:

- високої інфекційної захворюваності і, як наслідок – низькому індексу соматичного здоров'я: захворювання дихальної системи і травного тракту;
- високої частоти перенесених запальних захворювань статевих органів. Факт поєднання гіперпластичних процесів матки 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 на предмет наявності інфекційних агентів (*Ureaplasma Urealiticum*, *Mycoplasma hominis*, *Chlamidia trachomatis*, *Gardnerella vaginalis*, *Herpes*, *Cytomegalovirus*) методом генно-молекулярного дослідження (ПЦР-тест) довело, що такі визначали практично у половини обстежених у кожній із груп – 52,2%, 50,9% і 53,5% відповідно.

Порівняльний аналіз частоти виділення інфекційних агентів при обстеженні хворих у стаціонарі здійснювали в динаміці двох періодів:

I період – з 2010 до 2013 рр.,

II період – з 2014 до 2017 рр.

Позитивні результати ПЦР і серологічних тестів (імуноферментний аналіз) за I період зафіксовано у двох третин (62,6%) обстежених з гіперпластичними захворюваннями матки: хламідійна інфекція визначалася в кожній другій (42,9%), уреоплазменна інфекція – у кожній сьомій (14,8%), гриби роду *Candida* – лише у 4,9% жінок.

Спектр збудників, виявлених при одночасному дослідженні операційного матеріалу, отриманого від 51 хворої, переважно гіперплазією ендометрія, був представ-

лений: *Chlamidia trachomatis* – 33,3%, зокрема одночасно в операційному матеріалі і каналі шийки матки – 9,8% хворих, уреоплазма – 13,7%, гриби роду *Candida* і вірус простого герпесу – по 7,8%, цитомегаловірус – в одній пацієнтки (2%). Виділення двох і більш за збудників одночасно відзначено у чотирьох пацієнток.

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

Різниця в частоті виділення інфекційних агентів, представлена індексом по відношенню до обстежених пацієнток, виявилася істотною: для *Chlamidia trachomatis* – 0,43 у I період, 0,05 у II період ($p=0,0000$), для *Ureaplasma urealiticum* – 0,15 і 0,40 відповідно ($p=0,0002$). Вочевидь, подібні метаморфози обумовлені 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*.

Водночас нами виявлені не лише кількісні зміни *Mycoplasma hominis*, але і їх мутації – кількісні зміни, що можуть бути наслідком протимікробної терапії, а також макро- і мікроекологічних змін протягом останніх 20 років.

Обстеження пацієнток на весь спектр збудників ІПСШ і умовно-патогенної мікрофлори генітального тракту продемонструвало, що *Mycoplasma hominis* були єдиним етіологічним агентом у 80% зразків мутованих штамів, в клінічних ізолятах за відсутності мутацій моноінфікування *Mycoplasma hominis* відзначено в 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 штамми *Mycoplasma hominis* ($r=+0,36$; $p=0,012$).

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

Вивчення біоптата з інтрамуральної міоми матки продемонструвало не лише патоморфологічні ознаки запального процесу – наявність деструкції тканини і міжклітинного набряку в тканині міоматозного вузла, але і багато коккобацил (гарднерелл) у цитоплазмі міоциту 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 позиціювати їх як активних учасників ГПМ. Подібний висновок збігається з уявленнями про ініціацію міоми матки інфекційними агентами – як чинниками, що ушкоджують 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* янтарної кислоти, використовуваної мікоплазмами, які, у свою чергу, споживаючи кисень, забезпечують посилене розмноження анаеробних бактерій.

ВИСНОВКИ

Отже, патоморфологічними дослідженнями операційних біопатів (ендометрія, міоми матки і вогнищ аденоміозу) встановлено, що у хворих з поєднанням гіперплазії ендометрія з міомою матки та аденоміозом є ознаки хронічного запального процесу у тканинах матки. Інфікування тканин ендометрія і міометрія умовно-патогенними мікроорганізмами (21,7% жінок з гіперпластичними процесами матки); ураженість ними не лише слизової оболонки, але і міоцитів (у 26,9% – з міомою матки, у 16,1% – з гіперплазією ендометрія, 40% – з аденоміозом). Високий середній титр *Mycoplasma hominis* $6,12 \pm 0,19$ КУО/мл (від 104 до 109). Кореляція гіперпластичних захворювань матки із штамами мутантів *Mycoplasma hominis* ($r=+0,36$; $p=0,012$).

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

Mikrobiologichni features of pathogenesis of hyperplastic processes of uterus Yu. V. Strakhovetska

The objective: establishment of role infectious to the pathogen in development of hyperplastic processes of uterus.

Materials and methods. 250 women which were up-diffused on five groups were inspected. Plugging criteria are in research: presence of the combined hyperplastic processes of uterus – two and more for a disease (hyperplasia of endometrium, uterine fibroids and adenomiosis), verified morphologically, of fertile age (25–45 years).

On the basis of clinical motion of disease, information of genital status and pathomorphological conclusion the followings groups were formed: I a group was made by 50 women with the hyperplastic process of endometrium and uterine fibroids, II group – 50 women with the hyperplastic process of endometrium and adenomiosis; III group – 50 patients with combination of three diseases – adenomiosis, uterine fibroids and hyperplasia of endometrium. Foundation for plugging in the group of comparison was a presence exceptionally of hyperplasia of endometrium (without combination with uterine fibroids and adenomiosis, IV is a group) (information retrospective inspection, $n=50$). The control V group was made by 50 women from a contingent gynaecological of healthy (for comparison of immunological indexes).

In the complex of the conducted researches were used clinical, microbiological, echographic, endocrinology, morphological and statistical methods.

Results. It is set pathomorphological researches of operating biopsy (endometrium, uterine fibroids and adenomiosis cavity), that for patients with combination of hyperplasia of endometrium with a uterine fibroids and adenomiosis is the signs of chronic inflammatory process in tissue of uterus. Infecting of tissue of endometrium and myometrium de bene esse by pathogenic microorganisms (21,7% women are with the hyperplastic processes of uterus); staggered by them not only mucus membrane but also myocytes (in 26,9% – with uterine fibroids, 16,1% – hyperplasia of endometrium, 40% – from adenomiosis). High middle title of *Mycoplasma of hominis*. Correlation of hyperplastic diseases of uterus is with the stamms of mutants of *Mycoplasma of hominis* ($r=+0,36$; $p=0,012$).

Conclusion. The got results allow to examine infectious pathogens as cofactors of hyperplastic processes uterus, nosotropic related to the representatives of flora of lower parts of the genital tract and such which take participating in realization of inflammatory process.

Keywords: hyperplastic processes of uterus, pathogeny, microbiological features.

Відомості про автора

Страховецька Юлія Вікторівна – канд. мед. наук, медичний центр «Ашера», м. Харків; тел.: (099) 793-99-61. *E-mail: strahvit77@gmail.com*
ORCID: 0000-0002-8819-0763

Information about the author

Strakhovetska Yuliya V. – candidate of medical sciences, medical center «Ashera», Kharkiv; tel.: (099) 793-99-61. *E-mail: strahvit77@gmail.com*
ORCID: 0000-0002-8819-0763

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Atasoy P., 2022. Fas-mediated pathway and apoptosis in normal, hyperplastic and neoplastic endometrium // *Gynecol. Oncol.*: 91:2:309–17.
2. Bai J. X., 2021. Tamoxifen represses miR-200 microRNAs and promotes epithelial-to-mesenchymal transition by up-regulating c-Myc in endometrial carcinoma cell lines // *Endocrinology*: 154: 635–45.
3. Bakour S. H., 2020. The risk of premalignant and malignant pathology in endometrial polyps // *Acta Obstet. Gynec. Scand.*: 81:2:182–3.
4. Barbieri R. L., 2022. Elevated serum concentrations of CA-125 in patients with advanced endometriosis // *Fertil. Steril.*: 45: 630–4.
5. Barbieri R.L., 2021. Uterine Leiomyomas: The Somatic Mutation Theory // *Seminars in reproductive endocrinology*: 10: 301–9.
6. Bazot M., 2019. Transvaginal sonography and rectal endoscopic sonography for the assessment of pelvic endometriosis: a preliminary comparison // *Hum. Reprod.*: 18: 1686–92.
7. Becker E.J., 2020. Added Value of Transvaginal Sonohysterography Over Transvaginal Sonography Alone in Women With Known or Suspected Leiomyoma // *J Ultrasound. Med.*: 21: 237–47.
8. Bednarek M., 2022. Evaluation of genomic imbalance in endometrial hyperplasia and carcinoma // *Ginekol Pol.*: 85: 828–32.
9. Beniuk V., 2023. Personalized treatment strategy for atypical endometrial hyperplasia with regards to age, comorbidities and endometrial receptor status // *EPMA Journal*: 5: 1: 40–9.
10. Boujida V., 2023 Five-year follow-up of endometrial ablation: endometrial coagulation versus endometrial resection // *Obstet. Gynec.*: 99: 6: 988–92.
11. Chandra V., 2022. Inhibitory effect of 2-(piperidinoethoxyphenyl)-3-(4-hydroxyphenyl)-2H-benzo(b)pyran (K-1) on human primary endometrial hyperplasia cells mediated via combined suppression of Wnt/ -catenin signaling and PI3K/Akt survival pathway // *Cell Death Dis.*: 5: 1380-92.
12. Clark T. J., 2023. The management of endometrial hyperplasia: an evaluation of current practice // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.*: 125: 2: 259–64.
13. Clark T. J., 2022. Accuracy of hysteroscopy in the diagnosis of endometrial cancer and hyperplasia: a systematic quantitative review // *J. Am. Med. Assoc.*: 288: 1610-21.
14. Cornio A., 2021. Mitochondrial DNA content and mass increase in progression from normal to hyperplastic to cancer endometrium // *BMC Res Notes*: 5: 279-85.
15. Daud S., 2020. Endometrial hyperplasia - the dilemma of management remains: a retrospective observational study of 280 women // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.*: 159: 172–5.