УДК 615.447.87.032.66.015.44:618.145

НЮАНСЫ МИТОТИЧЕСКОГО РЕЖИМА ЭНДОМЕТРИЯ 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

Исследован митотический режим клеток слизистой оболочки матки при различных сроках использования негормональных внутриматочных контрацептивов. Накоплен большой материал , позволяющий считать, что малигнизация эндометрия сопровождается не только возрастанием интенсивности клеточного деления, но и резким увеличением количества метафаз (до 70%) и патологических митозов (до 30-40%). При анализе митотического режима клеток слизистой оболочки матки на фоне применения внутриматочных противозачаточных средств установлено, что соотношение количества метафаз и профаз, количество патологических митозов и их спектр значительно не отличались от данных в контрольной группе. Однако у женщин, длительно пользовавшихся внутриматочной контрацепцией (7-12 лет), наблюдалось увеличение числа митозов с преобладанием патологии тех же видов, что и в контроле. По-видимому, следует отказаться от столь длительного непрерывного применения данных контрацептивов.

Ключевые слова: внутриматочные контрацептивы, митотический режим, эндометрий, длительность применения контрацептивов, малигнизация

NUANCES MITOTIC REGIME ENDOMETRIAL WHEN USING INTRAUTERINE DEVICES

Petrov Y.A.

SBEI HPE Rostov State Medical University of Health Service Ministry, Rostov-on-Don, e-mail: fortis.petrov@gmail.com

Investigated the mode of mitotic cells of the mucous membrane of the uterus at various periods of use nonhormonal intrauterine contraceptive device. There is significant material to be considered that malignant transformation of the endometrium is accompanied not only by increase of intensity of cell division, but also a sharp increase in the number of metaphases (70%) and abnormal mitoses (up to 30-40%). When mode analysis of mitotic cells of the uterine mucosa on the background of the use of intrauterine devices found that the ratio of the number of metaphases and propaz, the quantity of pathologic mitoses and their range was not significantly different from those in the control group. However, in women using long-term intrauterine contraception (7-12 years), there was an increase in the number of mitoses with a predominance of pathology of the same species as in the control. Apparently, to avoid the continuous use of these contraceptives.

Keywords: intrauterine devices, mitotic mode, the endometrium, the duration of contraceptive use, malignancy

Проблема регулирования рождаемости – одна из самых актуальных проблем современного общества [5, 6, 14, 15]. Нередко обстоятельства складываются так, что женщина временно не может иметь детей по состоянию здоровья или вследствие каких-то иных причин. Кроме того, опыт ВОЗ показывает, что обеспечение интервалов между родами не менее, чем 2-2,5 года, позволяет снизить детскую смертность в родах в 4, а материнскую – в 2 раза. Одним из самых распространенных методов контрацепции в нашей стране считаются внутриматочные противозачаточные средства (ВМС). Интерес авторов вызывают различные аспекты использования ВМС [8, 10, 11, 13].

При применении ВМС исследователи обнаруживали в эндометрии различные патологические процессы , в том числе гиперплазии [9, 12]. Малоизученными остаются онкологические аспекты этой проблемы [7]. Изучение реактивных процессов вокруг инородных тел требует большого внимания, так как в литературе имеются сообщения о канцерогенной активности ряда пластмасс, металлов и стекла [1]. В свете этих данных анализ митотического режима в тканях, находящихся в контакте с инородным телом (внутриматочный контрацептив), приобретает особое значение.

Данные литературы о влиянии внутриматочных средств на митотический режим эндометрия немногочисленны [2], срок их применения в этих наблюдениях ограничен 6-12 мес.

Целью настоящей работы явилось изучение особенностей митотического режима эндометрия при использовании не гормональных ВМС от 6 мес до 12 лет.

Материалы и методы исследования

Цуги или соскобы эндометрия, брали на 8-10-й или на 19-23-й день менструального цикла при применении ВМС либо сразу после их удаления. Ко вре-

мени обследования все женщины были практически здоровы, средний возраст составил 29,5 года. Для изучения отобраны женщины, у которых эндометрий был без патологических изменений.

В зависимости от срока применения ВМС женщины разделены на 5 групп: 1-я – использовали ВМС 6-12 мес, 2-я – 1-3 года, 3-я – 3-5 лет, 4-я – 5-7 лет, 5-я – более 7 лет. Контрольную группу составили женщины, у которых эндометрий был получен до введения ВМС (цуг-методом). Число женщин в группах было следующим: 1-я – в фазе пролиферации -6, в фазе секреции – 9, 2-я – соответственно 14 и 12, 3-я – 17 и 10, 4-я -12 и 11, 5-я – 10 и 10, контрольная группа – 12 и 17.

Эндометрий фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина, срезы толщиной 6-9 мкм окрашивали железным гематоксилином по Гейденгайну. Определяли митотическую активность – МА (число митотически делящихся на 100 полей зрения микроскопа; об.90х, ок. 10х), процентное соотношение фаз митоза. Общее число патологических митозов и различных форм патологии кариокинеза, выраженное в процентах к общему числу митозов. Полученные данные сравнивали с контролем, обрабатывали статистически с использованием критерия достоверности Фишера-Стъюдента.

Результаты исследования и их обсуждение

Исследования показали. что в контрольной группе на 8-10-й день менструального цикла (средняя стадия пролиферации) МА эпителия равнялась 50,+/-2,2, МА клеток стромы ниже – 22,3+/-2,0. Среди нормальных митозов преобладали профазы и метафазы (в эпителии соответственно 42,3 и 32,4%, в строме 45,3 и 34,4%). Аналогичные данные о соотношении количества профаз и метафаз в клетках эндометрия получены другими авторами [4]. Патологические митозы составили 1,80+/-0,3% в эпителии желез, 1,7+/-0,2% в клетках стромы. Отдельные формы патологии митоза были в основном представлены отставанием хромосом в метакинезе и при расхождении, часто встречались К-митозы. Данные о преобладании этих типов митозов в эндометрии приводятся в литературе [3].

На 19-23-й день менструального цикла (средняя стадия секреции) в контрольной группе МА эпителия равнялась 16,2+/-0,4 в строме – 4,8+/-0,54. Большинство нормальных митозов составляли профазы и метафазы. Количество патологических митозов в эту стадию цикла имело тенденцию к снижению (в эпителии 0,5+0,02%, в строме 0,40+0,05%), спектр их был тот же, что и в пролиферативной фазе.

У женщин, применявших ВМС сроком до 1 года, в среднюю стадию пролиферации в эпителии (МА = 36,6+/-3,4) и клетках стромы (МА = 13,1+/-1,4) наблюдалось снижение МА ($P < 0,05$) и общего числа патологических митозов ($P > 0,05$). Соотношение числа профаз и метафаз оставалось прежним. Из отдельных форм патологии митоза преобладали отставание хромосом и их фрагментов в метакинезе и К-митозы. В среднюю стадию секреции МА эпителия составляла 14,9+0,6% ($P > 0,05$) и была выше. Чем в клетках стромы (3,37+/-0,4). В обоих компонентах преобладали профазы. Количество патологических митозов в эпителии было 0,35+/-0,01%, в строме – 0,073+/-0,15% ($P > 0,05$), в основном они были представлены отставанием хромосом в метакинезе и К-митозами.

Во 2-й группе на 8-10-й день цикла МА эпителия (52,8+/-1,3) повышалась незначительно ($P > 0,05$), МА клеток стромы (22,9+/-3,2) не изменялась по сравнению с контрольной группой. Количество патологических митозов в клетках стромы уменьшилось, в эпителии несколько увеличивалось (1,95+/-0,1; $P > 0,05$). В обоих компонентах эндометрия соотношение числа профаз и метафаз было больше 1. В среднюю стадию фазы секреции МА немного снижалась и в эпителии (15,19+/-0,35; $P > 0,05$), и в строме (4,2+0,2; $P > 0,05$). В эпителиальном компоненте отмечена тенденция к росту метафаз ($P > 0,05$), в клетках стромы – числа профаз. Число и спектр патологических митозов не изменялись в сравнении с контролем.

В 3-й группе на 8-10 день цикла МА эпителия (48,5+/-2,0) и стромы (21,6+/-1,2) существенно не менялась. Процент патологических митозов в эпителии не менялся, а в клетках стромы снижался. И в эпителии, и в строме преобладали профазы (соответственно 40,6 и 41,3%). На 19-23-й день менструального цикла МА эпителия составляла 15,49+/-1,0 и была выше, чем в клетках стромы (5,75+/-0,2). Среди нормальных фаз митоза преобладали профазы. Число патологических митозов возрастало ($P > 0,05$), но разнообразия их форм не выявлено.

В средней стадии пролиферации у женщин, применявших ВМС 5-7 лет, МА клеток стромы возрастала (24,1+/-2,3; $P > 0,05$), в клетках желез эндометрия оставалась на прежнем уровне (51,6+/-3,7). В обоих компонентах соотношение числа профаз и метафаз примерно равно 1. Общее число патологических митозов в эпителии увеличивалось (2,4+/-0,4; $P > 0,05$), а в клетках стромы оставалось на уровне контрольной группы. Патологические митозы представлены К-митозами, отставание хромосом в метакинезе, иногда другими формами. На 19-23-й день цикла митозы наблюдались в эпителиальных и стромальных клетках, МА эпителия равна 15,62+/-0.4, клеток стромы – 5,3+/-0,35. Среди нормальных митозов в обоих компонентах эндометрия не-

сколько возросло число метафаз. Процент патологических митозов значительно не изменялся. Спектр их был примерно тем же, что и в контрольной группе.

В 5-й группе на 8-10-й день цикла МА эпителия и стромы слизистой оболочки тела матки не претерпевала изменений (соответственно 52,3+/-2,1 и 23,4+/-1,9) в сравнении с контролем. Однако в обоих компонентах среди нормальных митозов преобладали метафазы (в эпителии 48,6%, в клетках стромы 48,3%). Количество патологических митозов в эпителии возрастало (4,3+/-0,3%; $P < 0,05$). Патология, связанная с отставанием хромосом в метакинезе и при расхождении, наблюдалась в большинстве патологических митозов. В среднюю стадию фазы секреции МА эпителия (16,9+/-0,6) и стромы (5,2+/-1,0) увеличивалась ($P > 0,05$). В эпителии преобладали метафазы (47,4%). И в клетках эпителия, и в клетках стромы увеличивалось количество патологических митозов, которые составили в эпителии 0,71+/-0,14% ($P > 0,05$), в строме – 0,92+/-0,02% ($P < 0,05$). Разнообразия патологических митозов не отмечено, по-прежнему большинство их составляли К-митозы, отставание хромосом в метакинезе и при расхождении.

Таким образом, проведенное исследование показало, что МА эндометрия при различных сроках применения ВМС не претерпевала значительных изменений. Лишь у женщин, применявших ВМС сроком до 1 года, выявлено снижение МА эпителия и клеток стромы эндометрия, но оно было транзиторным, и при более длительном использовании ВМС отмечалась нормальная МА. Понижение МА в эндометрии при использовании ВМС в течение 6-12 мес определяли и другие авторы [2], которые объясняют это снижением утилизации стероидных гормонов в клетках органов-мишеней.

Накоплен большой материал [4], позволяющий считать, что малигнизация эндометрия сопровождается не только возрастанием интенсивности клеточного деления, но и резким увеличением количества метафаз (до 70%) и патологических митозов (до 30-40%). При анализе митотического режима эндометрия на фоне применения ВМС установлено, что соотношение количества метафаз и профаз, количество патологических митозов и их спектр значительно не отличались от данных в контрольной группе. Однако у женщин, длительно использовавших ВМС (7-12 лет), наблюдалось увеличение числа митозов с преобладанием патологии тех же видов, что и в контроле. По-видимому, следует отказаться от столь длительного непрерывного применения ВМС.

Список литературы

1. Васильев Ю.И. Новое представление о канцерогенезе // Журнал химического общества им. Д.И. Менделеева. – 1973. – № 4. – С. 362–372.

2. Ежова Л.С., Железнов Б.И., Антипова Н.Б. Влияние внутриматочных контрацептивов на митотический режим эндометрия // Акуш. и гинекология. – 1990. – № 3. – С. 39–40.

3. Казанцева И.А. Исследование митотического режима в морфологической диагностике опухолей // Архив патологии. – 1980. – № 2. – С. 77–82.

4. Мануилова И.А., Крутьковская Н.П. К диагностике предрака эндометрия // Акуш. и гинекология. – 1980. – № 10. – С. 3–6.

5. Петров Ю.А. Семья и здоровье. – М.: Медицинская книга, 2014. – 312 с.

6. Петров Ю.А. Клинико-морфологическая характеристика и онкологические аспекты применения внутриматочных контрацептивов: дисс……канд. мед. наук. – Ростов-на-Дону, 1984. – 200 с.

7. Петров Ю.А. Оценка онкологического риска внутриматочной контрацепции на основе цитологических исследований эндометрия // Вопросы онкологии. – 1985. – № 12. – С. 53–56.

8. Петров Ю.А. Гистоэнзимологические особенности эндометрия при использовании полиэтиленовых внутриматочных контрацептивов // Вопросы охраны материнства и детства. – 1986. – № 7. – С. 71.

9. Петров Ю.А., Долженкова Л.М. Гистохимическое исследование гликогена в эндометрии женщин, применяющих внутриматочные противозачаточные средства // Акуш. и гинекология -1985. – № 9. – С. 57–58.

10. Петров Ю.А., Ковалева Э.А. Особенности кольпоцитограмм женщин, пользующихся внутриматочной контрацепцией // Клиническая лаб. диагностика. – 1986. – № 1. – С. 51–52.

11. Петров Ю.А., Рымашевский Н.В., Ковалева Э.А. Беременность при наличии внутриматочных контрацептивов // Российский мед. журнал. – 1989. – № 7. – С. 48–50.

12. Петров Ю.А., Рымашевский Н.В., Ковалева Э.А. Состояние эндометрия при внутриматочной контрацепции // Вопр. охраны материнства и детства. – 1988. – № 3. – С. 59–62.

13. Петров Ю.А., Рымашевский Н.В., Ковалева Э.А. Влияние внутриматочных контрацептивов на слизистую оболочку цервикального канала и шейки матки // Вопр.охр. материнства и детства. – 1987. – № 8. – С. 59–61.

14. Подзолкова Н.М., Роговская С.И., Колода Ю.А. Современная контрацепция: новые возможности и критерии безопасности. – М.: ГОЭТАР-Медиа, 2013. – 128 с.

15. Радзинский В.Е. Регулирование рождаемости в современном мире // Status Praesens. – 2013. – № 5. – С. 5–9.