

УДК 618.145-006-079.4:616.15

**ИНФОРМАТИВНОСТЬ ИК-ФУРЬЕ СПЕКТРОМЕТРИИ СЫВОРОТКИ КРОВИ
В ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫХ
И ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЭНДОМЕТРИЯ**

Л.В. Боровкова¹, В.О. Ершова¹, А.А. Игнатьев², ¹кафедра акушерства и гинекологии ФПКВ ИПО ГОУ ВПО
«Нижегородская государственная медицинская академия Минздрава России», ²ООО «Медицинская диагностика»

Ершова Вера Олеговна – e-mail: erana@yandex.ru

В статье приведены данные оригинального исследования информативности инфракрасной спектроскопии (ИК-спектроскопии) сыворотки крови в дифференциальной диагностике доброкачественных и злокачественных заболеваний эндометрия. Отмечено, что наиболее информативным методом ранней диагностики доброкачественных и злокачественных заболеваний эндометрия является ИК-спектроскопия сыворотки крови, что позволяет применять этот метод при проведении скринингового обследования пациенток. Менее информативными методами ранней диагностики доброкачественной гиперплазии эндометрия и рака эндометрия являются гистероскопия и УЗИ органов малого таза.

Ключевые слова: гиперплазия эндометрия, рак эндометрия, инфракрасная спектроскопия сыворотки крови.

The article reveals the data of original research of infrared spectrometry (FT-IR) informativity of blood serum in the differential diagnostics of nonmalignant and cancerous diseases of endometrium. The most informative method of early diagnostics of nonmalignant and cancerous diseases of endometrium is mentioned to be FT-IR of blood serum. This fact helps to use this method in screening examinations of patients. Less informative methods of early diagnostics of nonmalignant hyperplasia of endometrium and cancer of endometrium are hysteroscopy and ultrasound investigation of pelvic organs.

Key words: hyperplasia of endometrium, cancer of endometrium, infrared spectrometry of blood serum.

Введение

Заболевания эндометрия являются одной из наиболее распространённых проблем современной гинекологии, а также ведущей причиной маточных кровотечений и составляют значительную часть в общей структуре заболеваемости и смертности у женщин разных возрастных групп. Истинная распространённость доброкачественной гиперплазии эндометрия (ГЭ) неизвестна. По данным некоторых авторов, ГЭ страдают до 50% женщин (Бодяжина В.И. и др. 1990; Fox H., 1995; Geidane B., 2000). В литературе отсутствует единая точка зрения относительно частоты перехода доброкачественной гиперплазии эндометрия в рак эндометрия. Часто гиперплазия эндометрия и рак эндометрия протекают бессимптомно и являются случайной находкой выявления увеличения М-эхо при УЗИ, выполненном по другим показаниям. В литературе отсутствует единая точка зрения относительно частоты перехода гиперпластических процессов эндометрия в рак, но, по данным Вихляевой Е.М., гиперплазия эндометрия трансформируется в рак эндометрия в 5–15% в период от 2 до 18 лет. Распространённость рака эндометрия на 100 тыс. населения за 10 лет (с 1996 по 2006 г.) выросла с 81,4 до 119,4, при этом доля больных раком эндометрия с запущенной стадией заболевания существенно не меняется и составляет 7–8,5%. В последние десятилетия показатель 5-летней выживаемости больных раком эндометрия также не изменился – 60,7% (1996) и 60,3% (2006), при этом летальность больных в течение года с момента установления диагноза составляет 15,8% (1996) и 11,9% (2006).

До настоящего времени не решён ряд медико-организационных вопросов, касающихся обследования женщин групп высокого риска по развитию гиперпластических процессов и рака эндометрия, объёмов диагностических исследований при проведении профилактических осмотров и осуществлении диспансерного наблюдения, выбора эффективных скрининговых методов диагностики и профилактики. Несвоевременная или неточная диагностика внутриматочной патологии зачастую приводит к неправильному выбору метода лечения, многолетней лекарственной терапии, неоправданному количеству инвазивных вмешательств и большому количеству радикальных травматических операций. В настоящее время не существует высокоспецифичных маркеров на выявление гиперпластических процессов и рака эндометрия в начальных стадиях.

В связи с этим, особую актуальность представляет поиск новых, высокочувствительных и минимально инвазивных методов диагностики заболеваний эндометрия, позволяющих своевременно выявить её, провести дифференциальный диагноз между доброкачественной и злокачественной гиперплазией эндометрия и определить дальнейшую тактику ведения пациентки.

Цель исследования: изучить возможности метода инфракрасной спектроскопии (ИК-спектроскопии) сыворотки крови для диагностики и дифференциальной диагностики

доброкачественных и злокачественных заболеваний эндометрия.

Материал и методы исследования

Для решения поставленных в работе целей и задач нами было обследовано 93 женщины. Из них 50 женщин с отсутствием гинекологической патологии, 32 – с гистологическим диагнозом типичной железистой гиперплазии эндометрия и железистым полипом эндометрия, 61 пациентка – с аденокарциномой различной степени дифференцировки.

Для диагностики патологии эндометрия использовалась трансабдоминальная и трансагинальная эхография. Ультразвуковое исследование органов малого таза проводилось на аппарате «Aloka-5000» (Япония) с частотой трансабдоминального и трансагинального датчиков 3,5 и 7,5 МГц соответственно.

Состояние полости и слизистой оболочки матки оценивалось с помощью жидкостной гистероскопии с применением жёсткого 7-миллиметрового гистероскопа фирмы «Karl Storz» (Германия) на 5–7-й день менструального цикла в репродуктивном периоде и в любой день в менопаузу.

Для оценки состояния эндометрия у больных проводилось стандартное гистологическое исследование соскоба эндометрия и удалённой матки, позволяющее оценить состояние эндометрия и выявить патологию матки.

Всем группам пациенток было проведено инфракрасное спектрометрическое исследование сыворотки крови на приборе ФСМ 1202 (производства Россия, г. Санкт-Петербург) с фотометрической погрешностью 0,2%.

Учитывая предыдущие работы, исследовался ИК-спектр поглощения в диапазоне 880–1350 см⁻¹ информативном в отношении регистрации продуктов клеточного метаболизма ткани эндометрия. Теоретическим обоснованием исследования является гипотеза о наличии в сыворотке крови количественно-качественных соотношений веществ, несущих информацию о нарушении метаболических соотношений в эндометрии. Сюда могут быть отнесены как уже установленные в ранее выполненных работах изменения соотношений фосфоросодержащих продуктов клеточного метаболизма (фосфолипидов, фосфорилированных белков, макроэргов), так и изменения соотношений других химических элементов метаболизма, нарушенных в результате деструктивных патологических процессов в эндометрии. Подтверждением этой гипотезы послужило обнаружение среди информативных ИК-параметров как уже известных полос поглощения 1165, 1070 см⁻¹, характеристических для связей фосфор-кислород, так и новых информативных ИК-параметров.

Изменения количественных соотношений веществ в метаболизме ткани эндометрия, регистрируемые при ИК-спектроскопии сыворотки крови, служили параметрами для формирования трехмерного диагностического критерия, названного нами «спектрометрическим образом болезни». Математическая обработка проводилась на совмещённой со

спектроанализатором ПЭВМ PC Pentium-IV. Данные спектрограммы оцифровывались в полосах поглощения 1320, 1310, 1300, 1290, 1280, 1270, 1260, 1250, 1230, 1220, 1210, 1200, 1190, 1180, 1170, 1160, 1150, 1140, 1130, 1120, 1110, 1100, 1090, 1080, 1070, 1060, 1050, 1040, 1030, 1020, 1010, 1000, 990, 980, 970, 960, 950, 940, 930 см⁻¹. После многовариантных расчётов ИК-параметров и в результате сравнения их с верифицированным диагнозом соответствующих ИК-спектров, были получены трехмерные диагностические ИК-спектрометрические критерии в виде многогранников в ортогональной системе координат (X, Y, Z) для здоровых женщин (с отсутствием гинекологической патологии), пациенток с доброкачественной гиперплазией эндометрия и раком эндометрия. По координатным осям (X, Y, Z) откладывались величины трёх ИК-параметров, определённых в результате многовариантных расчётов методом дискриминантного анализа, дающие оптимальное разделение дифференцируемых заболеваний эндометрия. За ИК-параметр принималось отношение высоты одного пика (A(J)) полосы поглощения, соответствующей частоте (J), к высоте другого пика (A(I)) полосы поглощения, соответствующей частоте (I).

Обработка цифрового материала полученного результата проводилась на IBM PC-совместимом персональном компьютере на базе процессора Intel Pentium-IV в статистическом пакете прикладных программ «STATISTICA 6.0», с использованием непараметрических методов. Расчёты осуществлялись в соответствии с общепринятыми принципами статистики.

Статистическую значимость различий результатов исследования устанавливали с помощью критерия Chi-square (χ^2) для независимых групп. Различие оценивали как значимое при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Нами установлено, что обследованные женщины основной и контрольной группы не были сопоставимы по возрасту, характеру и стадии основного процесса, наличию сопутствующей генитальной и экстрагенитальной патологии.

В проведённом нами исследовании подтверждён более молодой возраст пациенток с доброкачественной гиперплазией эндометрия по сравнению с больными раком эндометрия (51,8 и 60,9 лет соответственно). Средний возраст наступления менархе у женщин контрольной группы, пациенток с гиперплазией эндометрия и раком эндометрия существенно не отличался (12,9, 13,8 и 13,5 лет соответственно). При анализе репродуктивной функции статистически значимым различием пациенток с доброкачественными и злокачественными заболеваниями эндометрия была выявлена большая частота самопроизвольных аборт в анамнезе у женщин с раком эндометрия (6,2% при доброкачественной гиперплазии эндометрия и 17,2% при раке эндометрия).

Согласно проведённому нами исследованию, в группе больных с доброкачественной гиперплазией эндометрия равномерно встречались простая железистая гиперплазия и железистый полип эндометрия. При анализе гистологических

вариантов злокачественных заболеваний эндометрия преобладала умеренно дифференцированная форма аденокарциномы. Сочетание доброкачественной гиперплазии с участками аденокарциномы встречалось в 6,6% случаев, атипичской гиперплазии с участками аденокарциномы – в 22,6% случаев. Среди обследованных пациенток с раком эндометрия у 94,8% была выявлена I стадия заболевания, у 5,2% – II стадия заболевания.

Среди всех обследованных женщин с доброкачественной гиперплазией эндометрия в менопаузе было 53,1%, с раком эндометрия – 79,3% женщин. Выявлено, что средний возраст наступления менопаузы при раке эндометрия был выше, чем при доброкачественной гиперплазии эндометрия (51,9 лет и 48,9 лет соответственно). Позднее наступление менопаузы следует рассматривать как фактор риска по развитию злокачественных новообразований эндометрия. При анализе длительности менопаузы нами было установлено, что с увеличением продолжительности менопаузы риск возникновения доброкачественной гиперплазии не зависит от длительности менопаузы, но прогрессивно увеличивается при раке эндометрия.

При анализе сопутствующей экстрагенитальной патологии больных с доброкачественными и злокачественными заболеваниями эндометрия достоверно чаще встречалось ожирение (6,3% и 24,6% соответственно), гипертоническая болезнь (37,5% и 65,6% соответственно), хронический холецистит (9,3% и 22,6% соответственно) и ишемическая болезнь сердца (6,3% и 18% соответственно).

Нами было выявлено, что бессимптомное течение заболевания отмечалось только у пациенток с доброкачественной гиперплазией эндометрия, в то же время у пациенток с раком эндометрия преобладающей жалобой являлись меноррагии различного характера. В постменопаузе появление кровянистых выделений из половых путей в 72,1% случаев явилось одним из клинических проявлений рака эндометрия.

В проведённом нами исследовании чувствительность ультразвуковой диагностики в режиме серой шкалы в выявлении доброкачественной гиперплазии эндометрия составила 71,8%, специфичность 56,3%. Основными выявленными ошибками ультразвукового заключения при сопоставлении с верифицированным диагнозом при доброкачественной гиперплазии эндометрия явились: в 9,3% – gravidарно изменённый эндометрий, в 15,6% – неизменённый эндометрий, в 9,4% – атрофичный эндометрий.

Чувствительность ультразвукового исследования в диагностике рака эндометрия составила 59,1%, специфичность 11,6%. У 18,5% пациенток с раком эндометрия при ультразвуковом исследовании ошибочно был поставлен диагноз подслизистой миомы матки. Следует отметить, что эхографическая диагностика рака эндометрия, развившегося на фоне присутствия иной патологии матки, имеет более низкую чувствительности (от 40 до 78% по данным разных авторов), чем диагностика тех же карцином на фоне неизменённого

органа, при том, что, согласно собственным исследованиям, при РЭ сопутствующая патология матки (миома, аденомиоз) присутствуют у 30% больных. Анализируя информативность сонографии в проведённом исследовании, выявлена её низкая информативность в репродуктивном и перименопаузальном периодах. Очевидно, что диапазон вариантов нормы и патологических процессов взаимно перекрывают друг друга, что делает критерий нормы в этих возрастных группах малоспецифичным и недостаточно чувствительным.

В проведённом нами исследовании чувствительность гистероскопии у больных с доброкачественной гиперплазией эндометрия составила 91,6%, специфичность 54,5%, с раком эндометрия чувствительность гистероскопии составила 85,7%, специфичность 28,5%. Основными ошибками по данным верифицированного диагноза явились: при доброкачественной гиперплазии эндометрия – гравидарно изменённый эндометрий – в 12,5% случаев, неизменённый эндометрий – в 12,5% случаев; при раке эндометрия – доброкачественная гиперплазия эндометрия – в 50% случаев, миома матки – в 14,3% случаев, аденомиоз – в 7,1% случаев.

При сопоставлении гистологического диагноза соскоба эндометрия и удалённой матки совпадение с первоначальным диагнозом рака эндометрия обнаружено в 81,6% случаев. Ложноположительный диагноз рака эндометрия, повлекший за собой удаление матки, был выявлен в 18,4% случаев.

Таким образом, весь комплекс используемых на сегодняшний день методов диагностики доброкачественных и злокачественных заболеваний эндометрия не может с достаточной степенью информативности провести дифференциальный диагноз между доброкачественной и злокачественной гиперплазией, особенно на ранней стадии злокачественного процесса.

В результате проведённого нами исследования впервые найдены комплексы характеристических соотношений частот ИК-спектра поглощения сыворотки крови, которые показывают существенное их различие между доброкачественными и злокачественными заболеваниями эндометрия, а также позволяют определённо выделить группу здоровых женщин.

Найденные нами в работе комплексы характеристических соотношений частот ИК-спектра поглощения сыворотки крови показывают существенное их различие между доброкачественными и злокачественными заболеваниями эндометрия (рис.).

Нами получены следующие результаты дифференциальной диагностики доброкачественной гиперплазии эндометрия и рака эндометрия на основании определения ИК-спектрометрии сыворотки крови: чувствительность 86%, специфичность 92%, диагностическая точность 89%.

Полученные данные позволяют говорить об ИК-спектрометрии сыворотки крови как высокочувствительном способе дифференциальной диагностики гиперплазии эндометрия и рака эндометрия. Диагностическая точность

(89%) разработанного способа ИК-спектрометрии сыворотки крови свидетельствует о возможности его применения в качестве метода исследования в условиях женской консультации и в комплексе с другими методами обследования (ультразвуковое исследование органов малого таза, жидкостная гистероскопия, гистологическое исследование соскобов эндометрия) – в гинекологических стационарах.

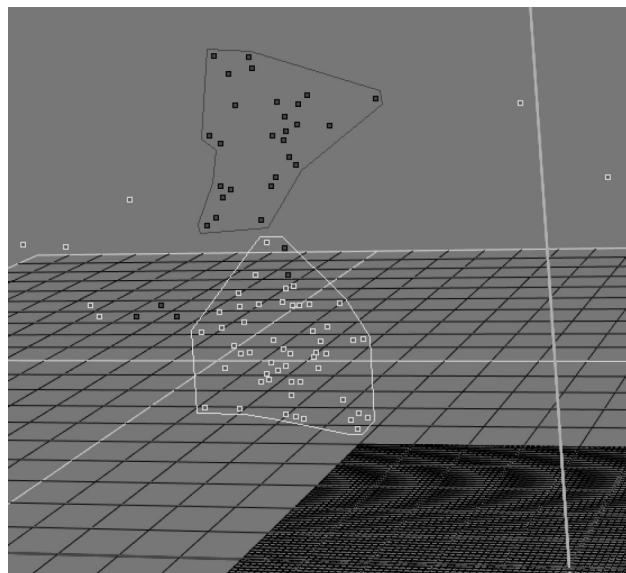


РИС.
комплексы характеристических соотношений частот ИК-спектра поглощения сыворотки крови (черный многогранник – гиперплазии эндометрия, белый – рак эндометрия).

Специфичность разработанного метода (92%) позволяет применять его в скрининговых исследованиях, что особенно важно как для больных с ранними стадиями злокачественного процесса, так и для женщин репродуктивного возраста с целью исключения доброкачественной и злокачественной патологии эндометрия.

Выводы

1. Наиболее информативным методом диагностики доброкачественных гиперпластических заболеваний эндометрия и рака эндометрия является ИК-спектрометрия сыворотки крови: чувствительность 86%, специфичность – 92%. Менее информативными методами диагностики доброкачественных и злокачественных заболеваний эндометрия является гистероскопия (чувствительность 88,6%, специфичность 41,5%) и УЗИ органов малого таза (чувствительность 65,6%, специфичность 34%).

2. ИК-спектр поглощения сыворотки крови является высокоинформативным методом дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных заболеваний эндометрия, особенно в сочетании с гистероскопией и УЗИ органов малого таза.

Комплекс характеристических спектров поглощения сыворотки крови в дифференциальной диагностике между нормальным эндометрием и доброкачественной гиперплазией эндометрия: 1090/940, 1040/1190, 1040/940, между нормальным эндометрием и раком эндометрия: 1070/1090,

1230/1140, 1290/1190; между доброкачественной гиперплазией эндометрия и раком эндометрия: 1070/1310, 1100/1150, 1280/940.

3. Разработанный алгоритм диагностики болезней эндометрия позволяет повысить чувствительность ранней дифференциальной диагностики с 77,1 до 88%, специфичность – с 37,7 до 92% и своевременно определить лечебную тактику ведения пациенток.

Практические рекомендации

При проведении профилактического осмотра в любой возрастной группе женщин рекомендуется проведение ИК-спектрометрии сыворотки крови, что позволяет выделить 3 диспансерные группы:

- 1.** Отсутствие патологии эндометрия.
- 2.** Наличие доброкачественной гиперплазии эндометрия.
- 3.** Наличие злокачественной гиперплазии эндометрия.

Проведение ИК-спектрометрии сыворотки крови позволяет в каждой группе определить дальнейший алгоритм обследования:

1-я группа – дальнейшее обследование не показано.

2-я и 3-я группа – необходимо провести повторную ИК-спектрометрию сыворотки крови, по показаниям – гистероскопию с биопсией эндометрия с последующим гистологическим исследованием.

В зависимости от морфологии эндометрия выбирается объем оперативного вмешательства или вид гормонотерапии.



ЛИТЕРАТУРА

- 1.** Нугматов Э.У., Шафранский Л.Л., Балмагаметова Т.Н., Рысаков А.К. Инфракрасные спектры здоровых тканей матки и яичника // Здоровоохранение Казахстана. – 1988. - № 11. – С. 28-30.
- 2.** Нугманов Э.У., Смахтина О.Л., Хан О.Г. Определение гормоночувствительного рака тела матки путем ИК-спектроскопии и выявление рецепторов эстрогенов // Карцинома эндометрия: Мат. симпоз. – М., 1988. – С. 53-56.
- 3.** Назаров Г.Н., Макаренко Т.Ф. Методы спектрального анализа в судебной медицине. – М., 1994. – 360 с.
- 4.** Боровкова Л.В., Игнатьев А.А., Насонов С.В., Инфракрасная Фурье-спектрометрия сыворотки крови в дифференциальной диагностике доброкачественных и злокачественных новообразований женских половых органов // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2007. – Т. 7. - № 1. – С. 56-59.