

Николаева Евгения Сергеевна

**ГИПЕРПЛАЗИЯ ЭНДОМЕТРИЯ В УСЛОВИЯХ ВОЗДЕЙСТВИЯ
ОРГАНИЧЕСКИХ РАСТВОРИТЕЛЕЙ И В ЗАВИСИМОСТИ
ОТ ФАКТОРА ОЖИРЕНИЯ**

3.2.4. Медицина труда

3.1.4. Акушерство и гинекология

Автореферат диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Новосибирск – 2023

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор
доктор медицинских наук, профессор

Шпагина Любовь Анатольевна
Маринкин Игорь Олегович

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор

Казачкова Элла Алексеевна

(Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра акушерства и гинекологии, профессор кафедры, г. Челябинск)

доктор медицинских наук

Фесенко Марина Александровна

(Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт медицины труда имени академика Н. Ф. Измерова», отдел по изучению гигиенических проблем в медицине труда, лаборатория профилактики нарушений репродуктивного здоровья работников, г. Москва)

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «_____» _____ 2024 г. в «_____» часов на заседании диссертационного совета 21.2.046.06, созданного на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (630091, г. Новосибирск, Красный проспект, д. 52; тел.: 8 (383) 229-10-83)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте Новосибирского государственного медицинского университета (630091, г. Новосибирск, ул. Залесского, д. 4; тел. 8 (383) 222-68-35; <https://new.ngmu.ru/dissers/dissertation/360>)

Автореферат разослан «_____» _____ 2024 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета

К. Ю. Макаров

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Сохранение трудовых ресурсов России – главная задача современной медицины труда, неразрывно связанная с экономической безопасностью страны. Совершенствование системы охраны здоровья работающего населения входит в число приоритетных направлений в стратегии развития здравоохранения (Указ Президента РФ от 6 июня 2019 г. № 254). Наилучшим решением данной задачи является риск-ориентированный подход, что требует глубокого понимания особенностей развития хронических неинфекционных и онкологических заболеваний в неблагоприятных условиях труда (Бухтияров И. В., Кузьмина Л. П. и др., 2022).

Отличием профессиональных рисков для здоровья работающих женщин является высокая чувствительность репродуктивной системы к воздействию токсичных химических веществ (Шпагина Л. А. и др., 2019; Фесенко М. А., 2021). Снижение интенсивности воздействия химического фактора на современном производстве привело к значительному снижению заболеваемости профессиональными интоксикациями (Роспотребнадзор, 2023). Вместе с тем, сохраняется опасность, связанная с другими механизмами действия, в первую очередь с канцерогенным. Одними из наиболее распространенных химических веществ, обладающих свойством индуцировать злокачественную трансформацию клеток, на рабочих местах женщин, являются органические растворители (Wild C. P. et al., 2020).

Гиперплазия эндометрия представляет значительную проблему современной гинекологии и медицины труда в силу высокой распространенности и вероятности трансформации в рак эндометрия (Подзолкова Н. М., Коренная В. В., 2021; Doherty M. T. et al., 2020). Особенности механизмов и клинических проявлений гиперплазии эндометрия в условиях воздействия органических растворителей все еще изучены недостаточно. Представляют интерес данные, стратифицированные по наличию ожирения. Известно, что органические растворители кумулируют в жировой ткани, что влияет на токсичность (Бухтияров И. В. и др., 2023). Одновременно

ожирение – доказанный фактор риска гиперплазии эндометрия (Zhu X. et al., 2023; Rodriguez A. M. et al., 2020).

Степень разработанности темы диссертации. Достоверно установлено влияние ожирения на развитие гиперплазии эндометрия, а также высокий потенциал злокачественной трансформации атипической гиперплазии эндометрия. Известны системный и канцерогенный эффекты органических растворителей, в том числе возможность развития профессиональных злокачественных новообразований. Имеются достаточно четкие представления о биомеханизмах злокачественного роста в условиях воздействия органических растворителей. При этом преимущественно изучен канцерогенный эффект относительно системы крови. Известная способность органических растворителей индуцировать системное воспаление и оксидативный стресс, влиять на эндокринную регуляцию, в том числе в системе половых гормонов, что позволяет предположить их влияние на гиперпластические процессы эндометрия. Однако к настоящему времени все еще недостаточно данных о влиянии органических растворителей как профессионального фактора риска здоровью на особенности развития и течения гиперплазии эндометрия, в том числе при одновременном наличии ожирения.

Цель исследования. Оптимизировать прогноз фенотипа гиперплазии эндометрия на основе определения клинических, морфологических и молекулярных характеристик в условиях воздействия органических растворителей и в зависимости от фактора ожирения.

Задачи исследования

1. Проанализировать условия труда женщин с гиперплазией эндометрия, подвергающихся воздействию органических растворителей на рабочем месте.
2. Определить особенности гистологических типов, клинических проявлений, стандартных лабораторных тестов, ультразвуковой семиотики гиперплазии эндометрия в условиях воздействия органических растворителей и в зависимости от фактора ожирения
3. Установить пролиферативную активность эндометрия, особенности

воспаления и фиброобразования у больных гиперплазией эндометрия в условиях воздействия органических растворителей и в зависимости от фактора ожирения

4. Определить дополнительные диагностические маркеры атипических вариантов гиперплазии эндометрия у работающих в условиях воздействия органических растворителей.

Научная новизна. По результатам комплексного клинико-гигиенического, морфологического и лабораторного исследования выявлены клинические и патогенетические особенности гиперплазии эндометрия у женщин, работающих в контакте с органическими растворителями, при стратификации по фактору ожирения. Определены частота атипической гиперплазии и взаимосвязь развития неблагоприятного варианта с концентрациями толуола и ксилола в воздухе рабочей зоны, стажем работы, ожирением. Клиническими особенностями были – частота и тяжесть аномальных маточных кровотечений, увеличение М-эхо, молекулярными – увеличение концентраций в крови интерлейкинов 1 β и 6, TGF β 1, FGF-2, PDGF-AB, отличиями гематологического синдрома – распространенность, нормоцитарный и нормохромный характер анемии при одновременном наличии железодефицита, транзиторная лейкопения и тромбоцитопения в анамнезе, больше у больных с атипической гиперплазией. Определен синергизм ожирения и воздействия органических растворителей относительно развития атипического гистологического варианта, клинических и ультразвуковых особенностей, гематологического синдрома, системного воспаления. Выявлены клинические и молекулярные факторы, которые в наибольшей степени ассоциированы с атипической гиперплазией эндометрия.

Теоретическая и практическая значимость. Теоретическая значимость исследования заключается в существенном дополнении знаний о механизмах взаимодействия организма человека и химического фактора производственной среды. Показано влияние органических растворителей на гистологический вариант заболевания, на клинические, ультразвуковые особенности за счет

модификации механизмов клеточной пролиферации, воспаления, фиброобразования.

Практическая значимость результатов исследования заключается в разработке многофакторного дополнительного критерия диагностики атипического гистологического варианта у больных гиперплазией эндометрия, работающих в условиях воздействия органических растворителей. Критерий включает стаж работы, максимальные разовые концентрации толуола в воздухе рабочей зоны, окружность талии, концентрации PDGF-AB крови.

Методология и методы диссертационного исследования. Методология исследования основана на системном подходе. В одноцентровом одномоментном неинтервенционном клинико-гигиеническом исследовании изучены отдельные элементы и их взаимосвязи: влияние производственной среды на формирование атипических форм гиперплазии эндометрия. Клинические, гистологические, ультразвуковые, молекулярные особенности заболевания определены в сравнении с группой женщин, сопоставимых по демографическим показателям и коморбидному ожирению, не подвергавшихся воздействию химического фактора.

Методологические принципы исследования согласуются с работами отечественных и зарубежных авторов в области изучения гиперпластических процессов эндометрия, профессионально обусловленных заболеваний. Для достижения цели и задач исследования применяли гигиенические, клинические, гистологические, иммуногистохимические, иммуноферментные, ультразвуковые методы.

Положения, выносимые на защиту

1. Гиперплазия эндометрия у работающих в условиях воздействия органических растворителей характеризуется частотой атипических вариантов заболевания и высокой пролиферативной активностью, преимущественно у больных с ожирением

2. Гиперплазия эндометрия у работающих в условиях воздействия органических растворителей отличается частотой и тяжестью метроррагий,

анемии, увеличением М-эхо, преимущественно у больных с ожирением; увеличением концентраций в крови провоспалительных цитокинов – интерлейкинов 1 β и 6, в большей степени у больных ожирением, и профиброзных цитокинов – трансформирующего фактора роста β (TGF β), фактора роста фибробластов 2 (FGF-2), тромбоцитарного фактора роста АВ (PDGF-AB) независимо от фактора ожирения.

3. Дополнительный многофакторный критерий диагностики атипической гиперплазии эндометрия включает: стаж работы в контакте с органическими растворителями, максимальную разовую концентрацию толуола в воздухе рабочей зоны, окружность талии, концентрацию в крови тромбоцитарного фактора роста АВ.

Степень достоверности. Достоверность полученных данных подтверждается достаточным объемом выборки, использованием апробированных лабораторных и инструментальных методов, сертифицированных наборов реагентов, применением современной компьютерной программы для статистической обработки полученных данных.

Для изучения морфофункциональных, иммуногистохимических маркеров пролиферации в гинекологическом отделении ГБУЗ НСО «ГКБ № 2» в течение 2019–2021 гг. было обследовано 280 человек, из них: 140 – с установленным диагнозом гиперплазии эндометрия, имеющих контакт с органическими растворителями в анамнезе, 140 – с диагнозом гиперплазия эндометрия без профессионального фактора. Первичная документация и материалы статистической обработки проверены и признаны достоверными.

Апробация работы. Результаты диссертационного исследования были доложены и обсуждены на 16-м Российском национальном конгрессе с международным участием «Профессия и здоровье» (Владивосток, 2021).

Диссертационная работа апробирована на совместном заседании проблемной комиссии «Экология, экологическая медицина, медицина труда» и проблемной комиссии «Охрана здоровья женщины» ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава

России (Новосибирск, 2023).

Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательской работы ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России в рамках тем: «Клеточно-молекулярные и цитогенетические механизмы профессиональных, сердечно-сосудистых и респираторных заболеваний в трудоспособном возрасте. Подходы к профилактике», номер государственной регистрации АААА-А19-119070390017-8 и «Молекулярно-биологические маркеры прогрессирования пролиферативных и атрофических процессов в органах женской репродуктивной сферы, подходы к диагностике, лечению и реабилитации», номер государственной регистрации 121061700026-4.

Внедрение результатов исследования. Основные результаты, выводы и положения работы включены в программы преподавания дисциплин специалитета «профессиональные болезни», «факультетская терапия, профессиональные болезни», программы профессиональной переподготовки и повышения квалификации врачей по специальности «профпатология» ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России. Результаты исследования внедрены в лечебно-диагностический процесс отделения профессиональной патологии и гинекологии ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 2».

Публикации. По теме диссертации опубликовано 7 научных работ, в том числе 1 свидетельство о регистрации базы данных и 5 статей в научных журналах и изданиях, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук, из них 4 статьи в журналах категории К1 и 1 статья в журнале категории К2, входящих в список изданий, распределённых по категориям К1, К2, К3, в том числе 3 статьи в журналах, входящих в международную реферативную базу данных и систем цитирования Scopus.

Объем и структура работы. Диссертация изложена на 105 страницах машинописного текста и состоит из введения, 3 глав, обсуждения полученных

результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы и списка иллюстративного материала. Список литературы представлен 98 источниками, из которых 32 – в зарубежных изданиях. Полученные результаты проиллюстрированы с помощью 22 таблиц и 3 рисунков.

Личный вклад автора. Автор лично участвовал в проведении научно-исследовательской работы на всех этапах: анализ литературы, разработка идеи и дизайна исследования, включение и обследование больных, статистическая обработка данных, написание статей и текста диссертации. Доля личного участия автора – 90 %.

Автором лично проводился анализ санитарно-гигиенических характеристик условий труда, медицинской документации, сбор жалоб, анамнеза, физикальное и гинекологическое обследование пациенток, интравагинальное УЗИ органов малого таза, гистероскопия и лечебно-диагностическое выскабливание полости матки. Совместно, при непосредственном участии автора, выполнены следующие исследования. На базе лаборатории ГБУЗ НСО «ГКБ № 2» в патологоанатомическом отделении – гистологические и иммуногистохимические исследования соскобов эндометрия. В биохимической и клинической лабораториях ГБУЗ НСО «ГКБ № 2» – исследование гемограммы, исследование крови кинетическим, турбодиметрическим, иммуноферментным методами, модифицированным методом Клаусса.

Работа выполнена в ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России на кафедре госпитальной терапии и медицинской реабилитации (зав. кафедрой, д-р мед. наук, проф. Шпагина Л. А.).

ДИЗАЙН, МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Санитарно-гигиеническая характеристика условий труда. Гигиенический анализ условий труда выполнен согласно «Руководству по гигиенической оценке факторов рабочей среды и трудового процесса. Критериям и классификации условий труда» (Р.2.2.2006-05) (действует на момент проведения исследования). Проведен анализ санитарно-гигиенических

характеристик условий труда работника, составленных экспертами отдела надзора по гигиене труда, коммунальной гигиене Управления Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Новосибирской области.

В соответствии с ГОСТ Р 8.563-2009 «Государственная система обеспечения единства измерений, методики (методы) измерений», с Методическими указаниями по определению вредных веществ в воздухе, выпуски 1–5, 22 (МУ № 1611–77– 1719–77. М.,1981, МУ № 4469–87– 4536–87. М., 1988) измерение концентрации ароматических углеводородов в воздухе рабочей зоны проводили фотометрическим методом. Средства измерения, применяемые для гигиенической оценки условий труда, были метрологически аттестованы и прошли государственную поверку в соответствии с действующими нормативами. При отборе проб учитывали особенности технологических операций, при которых возможно выделение в воздух рабочей зоны наибольшего количества токсичных химических веществ. Оценивали максимальную разовую, среднесменную концентрацию токсичных газов в воздухе рабочей зоны. Согласно «Руководству по гигиенической оценке факторов рабочей среды и трудового процесса. Критериям и классификации условий труда» (Р 2.2.2006-05) степень вредности условий труда с веществами, имеющими одну нормативную величину, устанавливали при сравнении фактических концентраций с соответствующей ПДК – максимальной или среднесменной. При наличии двух величин ПДК условия труда оценивали и по максимальным, и по среднесменным концентрациям, при этом в итоге класс условий труда устанавливали по более высокой степени вредности. Так как в воздухе рабочей зоны присутствовали несколько вредных веществ одностороннего действия, обладающих эффектом суммации, то при оценке класса условий труда исходили из расчета суммы отношений фактических концентраций каждого из них к ПДК. Класс вредности условий труда устанавливали в соответствии с характером биологического действия веществ, при наличии у вещества нескольких специфических эффектов класс условий

труда оценивали по более высокой степени вредности.

Больные основной группы работали на предприятиях машиностроения в профессии маляра (код ОКВЭД 2020 30.30.32). В процессе трудовой деятельности маляры выполняли следующие производственные операции: подготовка и окрашивание крупных изделий вручную и с помощью пульверизатора; нанесение лакокрасочных материалов и порошковых полимерных красок, включая приготовление рабочих составов, мойку и очистку тары, рабочих ёмкостей, производственного оборудования, инструмента и средств защиты; сушка лакокрасочных покрытий и оплавление покрытий из порошковых материалов; обработка поверхности лакокрасочных покрытий (шлифование, полирование).

Основным неблагоприятным фактором производственной среды, воздействующим на работниц, являлся химический – комплекс токсических веществ, наибольший удельный вес среди которых имели органические растворители – ксилол, толуол, ацетон, бензин

Характеристика больных, критерии включения и исключения, методы исследования. Проведение исследования одобрено комитетом по этике Новосибирского государственного медицинского университета.

Выполнено одноцентровое одномоментное неинтервенционное клиническое исследование. Включены женщины с гиперплазией эндометрия, подвергавшиеся воздействию органических растворителей на рабочем месте (основная группа, $n = 140$, из них 70 – с ожирением и 70 – с нормальной массой тела), и без профессионального риска здоровью (группа сравнения, $n = 140$, из них 68 – с ожирением и 72 – с нормальной массой тела). Объём выборки был рассчитан при помощи номограммы Альтмана. Исходя из планируемой мощности исследования 0,8, стандартизованной разнице 0,4 для ординальных переменных, 0,6 – для непрерывных, уровне значимости 0,05 минимальное число обследуемых больных составляет 200 человек.

Критериями включения были:

- информированное согласие больной на участие в исследовании в

письменном виде;

- диагноз гиперплазии эндометрия;
- возраст от 50 до 65 лет включительно;
- менопауза в течение 2 лет и более;
- в основную группу – контакт с органическими растворителями в

связи с выполнением трудовых функций не менее 5 лет, в группу контроля – отсутствие на рабочем месте воздействия химического фактора (в том числе в концентрациях менее предельно допустимых) за весь период трудовой деятельности;

- в подгруппы с ожирением – индекс массы тела 30 и более, окружность талии более 80 см, отношение окружности талии к окружности бедер более 0,85.

Критериями невключения были следующие:

- отсутствие информированного согласия на участие в исследовании;
- неспособность или неготовность понимать и выполнять требования

протокола исследования;

- наличие противопоказаний к диагностическим мероприятиям, предусмотренным протоколом исследования;

- прием эстроген-гестагенных препаратов в настоящее время или в течение 1 месяца и более в анамнезе;

- индекс массы тела менее 18,5;

- наличие подтвержденных злокачественных новообразований любой локализации, воспалительных заболеваний органов малого таза, хронических воспалительных заболеваний другой локализации, синдрома поликистозных яичников, тяжелого сахарного диабета в стадии декомпенсации, цирроза печени или гепатита с печеночной недостаточностью;

- анамнестические данные об отсутствии родов, раннем возрасте начала менструаций, семейного анамнеза рака яичников, толстой кишки или матки.

Больные основной группы отобраны из базы данных центра

профессиональной патологии г. Новосибирска (ГБУЗ НСО «ГКБ № 2»). Это пациентки, проходившие периодические медицинские осмотры, либо лица, в отношении которых проводили экспертизу связи заболевания с профессией. У 61 (87,1 %) обследуемого подгруппы с ожирением и 41 (58,6 %) подгруппы без ожирения наблюдали системные признаки воздействия токсических веществ, такие как астенический синдром, нормоцитарная, нормохромная, гипорегенераторная анемия в сочетании с увеличением ферритина и общей железосвязывающей способности сыворотки, стеатогепатоз.

Группа сравнения сформирована из больных с установленным диагнозом гиперплазии эндометрия, наблюдавшихся в поликлинических отделениях и отделении гинекологии ГБУЗ НСО «ГКБ № 2» г. Новосибирска.

Диагноз гиперплазии эндометрия был основан на данных гистологического исследования. Ожирение диагностировали согласно критериям ВОЗ – индекс массы тела более 25. Абдоминальное ожирение устанавливали по критериям Международной Федерации Диабета (International Diabetes Federation, IDF) 2005 – окружность талии более 80 см и при значении показателя отношения окружности талии к окружности бедер менее 0,85.

Основные характеристики обследуемых женщин представлены в таблице 1. Исследуемые подгруппы не различались по возрасту, продолжительности менопаузы, статусу курения. В подгруппах с ожирением была больше частота коморбидной миомы матки, в группе профессионального риска – артериальной гипертензии.

Таблица 1 – Основные клинические и демографические характеристики больных

Параметр	Воздействие органических растворителей (n = 140)		Отсутствие профессиональных факторов риска (n = 140)		p
	ожирение (n = 70)	без ожирения (n = 70)	ожирение (n = 68)	без ожирения (n = 72)	
Возраст, лет	58 (49; 58)	57 (45; 64)	56 (46; 65)	57(45; 63)	0,352
Продолжительность менопаузы, лет	12 (6; 14)	12 (5; 14)	11 (5; 16)	12 (5; 15)	0,583

Продолжение таблицы 1

Параметр	Воздействие органических растворителей (n = 140)		Отсутствие профессиональных факторов риска (n = 140)		p
	ожирение (n = 70)	без ожирения (n = 70)	ожирение (n = 68)	без ожирения (n = 72)	
Индекс массы тела, кг/м ²	39,5 (38,5; 41,0) ^{2,4}	23 (22,5; 24,1) ^{1,3}	38,8 (38,5; 40,0) ^{2,4}	23 (22,3; 24,8) ^{1,3}	0,005
Окружность талии, см	86 (83; 89) ^{2,4}	68 (65; 72) ^{1,3}	84 (82; 88) ^{2,4}	66 (65; 71) ^{1,3}	0,005
Окружность талии / окружность бедер	0,94 (0,92; 1,08) ^{2,4}	0,81(0,73; 0,82) ^{1,3}	0,92 (0,90; 1,01) ^{2,4}	0,79 (0,75; 0,84) ^{1,3}	0,002
Коморбидность – гинекологические заболевания:					
- миома матки, n (%);	18 (25,7) ^{2,4}	14 (20) ^{1,3,4}	19 (27,9) ^{2,4}	10 (13,8) ^{1,3}	0,002
- аденомиоз, n (%)	3 (4,2)	2 (2,8)	4 (5,8)	2 (2,7)	0,246
Коморбидность – экстрагенитальная патология:					
- артериальная гипертензия, n (%);	19 (27,1) ^{3,4}	17 (24,3) ^{3,4}	11 (16,2) ^{1,2,4}	7 (9,7) ^{1,2,3}	0,009
- предиабет и сахарный диабет 2 типа, n (%)	1 (1,4)	0 (0)	1 (1,5)	0 (0)	н/п
Доля курящих, n (%)	12 (17,1)	13 (18,6)	13 (19,1)	14 (19,1)	0,629
Примечание. Значимость отличий: 1 – от подгруппы контактировавших с органическими растворителями с ожирением, 2 – от подгруппы контактировавших с органическими растворителями без ожирения, 3 – от подгруппы без профессиональных рисков здоровью с ожирением, 4 – от подгруппы без профессиональных рисков здоровью без ожирения н/п – не применимо.					

Подгруппы с ожирением не различались по индексу массы тела и окружности талии (Таблица 2).

Всем больным проводили лечение и диспансерное наблюдение согласно действующим Федеральным клиническим рекомендациям по гиперплазии

эндометрия в полном объеме.

Таблица 2 – Распределение обследуемых женщин по степени ожирения в исследуемых группах

Индекс массы тела, кг/м ²	Воздействие органических растворителей и ожирение (n = 70)	Отсутствие профессиональных факторов риска и ожирение (n = 68)	p
Ожирение I (30–34,9), n (%)	14 (20)	14 (20,5)	0,885
Ожирение II (35–40), n (%)	43 (61,4 %)	40 (58,8 %)	0,741
Ожирение III (более 40), n (%)	13 (18,5 %)	14 (20,5 %)	0,631

Статистическая обработка данных проведена с использованием программного обеспечения SPSS 23 и Statistica 9.0. Уровень значимости для отклонения нулевой гипотезы $p = 0,01$ с учетом поправки Бонферрони. Для определения соответствия данных нормальному распределению использован метод Колмогорова – Смирнова. Использованы стандартные методы описательной статистики. Данные представлены для непрерывных переменных при нормальном распределении в виде среднего и стандартного отклонения ($M \pm SD$), при распределении, отличном от нормального, – в виде медианы и межквартильного интервала ($Me (Q1; Q3)$), для ординальных и номинальных (качественных) переменных – в виде долей. Сравнение групп по непрерывным переменным проводили при помощи теста Крускала – Уоллиса при сравнении более 2 групп, критерий Манна – Уитни использован при сравнении двух групп. Качественные переменные сравнивали при помощи критерия χ^2 , если общее количество наблюдений было не менее 50 и число наблюдений каждого варианта значений не менее 5. Взаимосвязи определяли методом логистической регрессии. Зависимые переменные – качественные. Для прогнозирования количественных переменных их переводили в качественные, используя в качестве точки отсечения 25 % процентиль, медиану или минус 1 стандартное отклонение от среднего значения.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОБСУЖДЕНИЕ

Атипическая гиперплазия эндометрия является доказанным предраковым состоянием. В то же время простая гиперплазия имеет низкий потенциал злокачественной трансформации. Данные о характерных гистологических вариантах гиперплазии эндометрия необходимы для оценки риска неоплазии в условиях воздействия органических растворителей и индивидуализации мероприятий по управлению риском во время работы и в постконтактном периоде.

Гистологические типы гиперплазии эндометрия. Гиперплазия эндометрия в условиях воздействия химического фактора характеризовалась частотой атипических форм – у 37 (26,4 %) человек, в группе сравнения – у 12 (8,5 %) больных, $\chi^2 = 15,4$, $p > 0,001$. Шанс атипического варианта заболевания при воздействии органических растворителей в 3,8 раза больше, чем при отсутствии профессиональных рисков здоровью, ОШ 3,83, 95 % ДИ 1,90–7,2, статистика Вальда 14,1, $p < 0,001$.

При стратификации исследуемых групп по наличию ожирения частота атипической гиперплазии эндометрия была максимальной в подгруппе рабочих с ожирением – 24 (34,3 %) случая в сравнении с подгруппой без ожирения – 13 (18,6 %), в группе контроля у женщин с ожирением и нормальной массой тела соответственно – 7 (10,3 %) и 5 (6,9 %), $\chi^2 = 21,7$, $p > 0,001$. Различия были статистически достоверными между подгруппами: рабочих с ожирением и без ожирения, рабочих и контроля с ожирением, рабочих и контроля без ожирения. Частоты атипической гиперплазии эндометрия в группе сравнения в подгруппах с наличием и отсутствием ожирения не различались. При исследовании взаимосвязи развития атипической гиперплазии эндометрия и гигиенических параметров (однофакторный анализ) значимыми были взаимосвязи: со стажем работы – увеличение стажа на 5 лет повышало вероятность данного варианта заболевания на 87 %; со среднесменной концентрацией ксилола в воздухе рабочей зоны – увеличение на каждые 2 мг/м²

повышало вероятность на 9 %; с максимальными разовыми концентрациями толуола – увеличение на каждые 2 мг/м² повышало вероятность на 8 %.

В связи с выявленными взаимосвязями определены медианы стажа работы, концентраций органических веществ в воздухе рабочей зоны у больных с атипическими вариантами гиперплазии. Медиана стажа равнялась 24 (19; 28) годам. При сравнении высокостажированных больных (19 лет и более) в сравнении с низкостажированными (менее 19 лет) шансы атипического варианта заболевания у первых были больше в 6,8 раза, ОШ 6,8, 95 % ДИ 1,67–97,86, $p = 0,014$.

При стратификации по наличию ожирения отмечено, что у больных атипической гиперплазией эндометрия с ожирением стаж был меньше, чем у лиц с нормальным нутритивным статусом, у больных простой гиперплазией эндометрия наличие ожирения не было связано со стажем работы.

Значения среднесменной концентрации ксилола и максимальной разовой толуола были больше у больных атипической гиперплазией эндометрия, результаты соответствуют регрессионному анализу. При этом не было различий в подгруппах с ожирением и нормальной массой тела.

Таким образом, гиперплазия эндометрия в условиях воздействия органических растворителей характеризуется увеличением частоты атипического гистологического варианта. Определены взаимосвязи атипической гиперплазии эндометрия со стажем работы, среднесменной концентрацией ксилола и максимальной разовой концентрацией толуола в воздухе рабочей зоны. В исследуемой когорте атипическая гиперплазия эндометрия развивалась при стаже работы 19 лет и более, среднесменной концентрации ксилола в воздухе рабочей зоны $(77,8 \pm 2,4)$ мг/м³, максимальной разовой концентрации толуола $(403,2 \pm 21,8)$ мг/м³.

Ксилол и толуол являются канцерогенами группы IIb по классификации МАИР, способными воздействовать на процессы пролиферации и дифференцировки клеток за счет повреждения ДНК.

Выявленные взаимосвязи со стажем работы в значительной степени объясняются кумулятивными эффектами органических растворителей, что в

определенной степени подтверждается меньшим стажем у лиц с ожирением и атипической гиперплазией при одинаковой концентрации органических растворителей в воздухе рабочей зоны. Не исключено также накопление повреждений на клеточном уровне.

Учитывая, что атипическая гиперплазия эндометрия имеет высокий потенциал злокачественной трансформации, полученные данные косвенно свидетельствуют об увеличении онкогенных рисков у женщин, работающих в условиях воздействия органических растворителей. К группе высокого риска атипического варианта могут быть отнесены женщины с гиперплазией эндометрия и стажем работы в контакте с органическими растворителями 19 лет и более.

ВЫВОДЫ

1. Гиперплазия эндометрия у женщин, подвергавшихся воздействию органических растворителей, характеризуется увеличением частоты атипического гистологического типа (34,3 % при наличии ожирения), частоты аномальных маточных кровотечений (28,5 % при наличии ожирения), анемии (72,9 % при наличии ожирения), толщины срединного М-эхо по ультразвуковым данным ($12,1 \pm 2,5$) мм при наличии ожирения), анемией сложного генеза с синдромом перераспределения железа.

2. Гиперплазия эндометрия в условиях воздействия органических растворителей и ожирения отличается увеличением экспрессии маркера пролиферации Ki-67 в ткани эндометрия – ($34,5 \pm 2,57$) % при простой, ($55,9 \pm 2,51$) % при атипической гиперплазии и наличии ожирения.

3. При гиперплазии эндометрия в условиях воздействия органических растворителей увеличены концентрации в крови интерлейкинов 1 β и 6, больше при наличии ожирения, TGF- β 1, FGF-2, PDGF-AB – независимо от ожирения.

4. Наиболее значимыми неблагоприятными производственными факторами для развития атипического гистологического типа гиперплазии эндометрия являются: стаж работы более 15 лет, среднесменная концентрация ксилола и максимальная разовая толуола.

5. Фактор ожирения ассоциирован с развитием атипической гиперплазии эндометрия при меньшем стаже работы в условиях воздействия органических растворителей в сравнении с женщинами с нормальной массой тела.

6. Дополнительными критериями диагностики атипического варианта гиперплазии эндометрия, работающих в условиях контакта с органическими растворителями, являются: окружность талии, стаж работы в условиях воздействия химического фактора, максимальная разовая концентрация толуола в воздухе рабочей зоны, концентрация в крови PDGF-AB.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При оценке санитарно-гигиенической характеристики условий труда занятых на рабочих местах с воздействием органических растворителей для формирования групп риска атипической гиперплазии эндометрия особое значение имеют показатели среднесменной концентрации ксилола и максимальной разовой – толуола.

2. При выявлении у женщин, работающих в условиях воздействия органических растворителей более 15 лет, утолщения М-эхо по ультразвуковому исследованию, наличия анемии, аномальных маточных кровотечений, ожирения необходимо проведение гистероскопии, гистологического и иммуногистохимического исследований эндометрия с целью раннего выявления атипической гиперплазии эндометрия.

3. При диагностике гиперплазии эндометрия у женщин, подвергающихся воздействию органических растворителей, для формирования группы риска нуждающихся в углубленном обследовании, применять дополнительный критерий диагностики атипического варианта заболевания, включающий стаж, максимальную разовую концентрацию толуола в воздухе рабочей зоны, окружность талии, концентрацию в крови PDGF-AB.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Маринкин, И. О. Клеточно-молекулярные особенности гиперплазии эндометрия в условиях воздействия производственных токсических факторов / И. О. Маринкин, **Е. С. Николаева (Е. С. Лисова)**, В. В. Евченко // **Медицина труда и промышленная экология.** – 2019. – Т. 59, № 9. – С. 690–691.
2. Особенности гиперплазии эндометрия в условиях воздействия органических растворителей / И. О. Маринкин, Л. А. Шпагина, **Е. С. Николаева (Е. С. Лисова)** [и др.] // **Медицинский вестник Юга России.** – 2022. – Т. 13, № 4. – С. 28–38.
3. Особенности синдрома анемии у женщин с гиперплазией эндометрия, работающих в условиях воздействия органических растворителей и в зависимости от ожирения / **Е. С. Николаева (Е. С. Лисова)**, И. О. Маринкин, Л. А. Шпагина [и др.] // **Медицина труда и промышленная экология.** – 2023. – Т. 63, № 4. – С. 226–233.
4. Прогноз гиперплазии эндометрия с атипией у женщин, работающих в условиях воздействия органических растворителей / И. О. Маринкин, Л. А. Шпагина, **Е. С. Николаева (Е. С. Лисова)** [и др.] // **Современные проблемы науки и образования.** – 2023. – № 4. – С. 102–312.
5. Гиперплазия эндометрия у женщин с коморбидным ожирением, работающих в условиях контакта с органическими растворителями / И. О. Маринкин, Л. А. Шпагина, О. С. Котова [и др., в том числе **Е. С. Николаева (Е. С. Лисова)**] // **Акушерство и гинекология.** – 2023. – № 3 – С. 57–64.
6. **Свидетельство о регистрации базы данных № 2023622594** Российская Федерация. Характеристика гиперплазии эндометрия в условиях воздействия органических растворителей и в зависимости от фактора ожирения у женщин в постменопаузе: № 2023622259 ; заявл. 27.07.2023 ; опубл. 27.07.2023 / **Николаева Е. С. (Лисова Е. С.)**, Маринкин И. О., Шпагина Л. А., Шпагин И. С., Котова О. С., Кармановская С. А., Локтин Е. М., Рукавицына А. А., Макаров К. Ю., Киселева Т. В., Соколова Т. М., Хаятова З. Б., Паначева Л. А. ;

правообладатель: Новосибирский государственный медицинский университет // Бюллетень «Программы для ЭВМ, базы данных и топологии интегральных микросхем». – 2023. – № 8. – 49 КБ.

7. Иммуногистохимические особенности гиперплазии эндометрия в условиях пре- и постменопаузы при воздействии химических факторов / **Е. С. Николаева (Е. С. Лисова)**, Л. А. Шпагина, Л. А. Паначева // Профессия и Здоровье : материалы 16-го Российского национального конгресса с международным участием. – Москва, 2021. – С. 317–320.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВОЗ	– Всемирная организация здравоохранения
МОТ	– Международная организация труда
ОР	– относительный риск
ОШ	– отношение шансов
ПДК	– предельно допустимые концентрации
Ki67	– маркер пролиферативной активности опухолевой клетки
PTEN	– фосфатаза с двойной субстратной специфичностью, продукт гена PTEN. Субстратами этой фосфатазы могут быть как белки, так и фосфатидилинозитол-3-фосфаты
β и 6	– интерлейкины
TGF β 1	– профиброзные цитокины трансформирующего фактора роста β
FGF-2	– профиброзные цитокины трансформирующего фактора роста фибробластов 2
PDGF-AB	– профиброзные цитокины тромбоцитарного фактора роста AB