

ОЦЕНКА ЛЕЧЕНИЯ ГЕНИТАЛЬНОГО ЭНДОМЕТРИОЗА У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА В АСПЕКТЕ ИЗМЕНЕНИЯ АКТИВНОСТИ МЕДИАТОРОВ ВОСПАЛЕНИЯ И СИСТЕМЫ АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЫ

ASSESSMENT OF THE TREATMENT
OF ENDOMETRIOSIS IN WOMEN
OF REPRODUCTIVE AGE IN THE ASPECT
OF CHANGES IN THE ACTIVITY
OF MEDIATORS OF INFLAMMATION
AND ANTIOXIDANT DEFENSE SYSTEM

S. Sulaymanova

Summary. Evaluation data treatment of genital endometriosis of woman is aspect changes of interleukin activity system, process of lipid pre-oxidation and system of antioxidant protection. It's shown that inflammation of cellular mechanism endometriosis logs behind dynamic of clinical manifestation and successful treatment of disease.

Keywords: women, genital endometriosis, mediators of inflammation, cytokines, interleukins, lipid pre-oxidation, antioxidant protection.

Сулайманова Сонунбу Шамшиевна

Научный сотрудник,

*Кыргызский Научный Центр репродукции человека
sonunbu.sulaymanova@mail.ru*

Аннотация. В работе представлены данные оценки лечения генитального эндометриоза у женщин в аспекте изменения активности интерлейкиновой системы, процессов перекисного окисления липидов и системы антиоксидантной защиты. Показано, что восстановление клеточных механизмов эндометриоза отстает от динамики клинических проявлений и успеха лечения заболевания.

Ключевые слова: женщины, генитальный эндометриоз, медиаторы воспаления, цитокины, интерлейкины, перекисное окисление липидов, антиоксидантная защита.

Эндометриоз является одной из наиболее распространенных гинекологических заболеваний у женщин, и его частота варьирует в широких пределах и составляет по данным разных авторов от 7 до 50%, причем в последние годы отмечается неуклонный рост данной патологии [1, 5, 12].

Современный подход к лечению больных эндометриозом состоит в комбинации хирургического метода, направленного на максимальное удаление эндометриодных очагов и гормонотерапии [7, 8]. Однако даже при распространенных формах эндометриоза у женщин, заинтересованных в восстановлении генеративной функции, следует по возможности придерживаться принципов реконструктивно-пластической хирургии и прибегать к радикальным операциям только в случаях, когда исчерпаны другие возможности [10].

В диагностике и оценке эффективности лечения традиционным является использование эхографических, морфологических, лапароскопических методов [1, 8, 14]. Но, несмотря на информативность этих методов, для оценки патогенетических механизмов лечения генитального эндометриоза (ГЭ) эти методы уже недоста-

точны. С этих позиций представляется перспективным использование показателей активности медиаторов воспаления различной природы и системы антиоксидантной защиты (АОЗ) с оценкой окислительного стресса (ОС) [3, 11, 13], которые играют большую роль в возникновении патологических состояний в организме, в том числе и ГЭ [15].

Недостаточная изученность оценки эффективности различных методов лечения ГЭ с позиций клеточных механизмов воспаления и обусловило необходимость настоящих исследований.

Цель работы: оценить эффективность лечения ГЭ у женщин репродуктивного возраста по активности интерлейкиновой системы, процессов перекисного окисления липидов и АОЗ.

Материал и методы исследования

Объектом исследования явились 104 женщины репродуктивного возраста, которые были подразделены на контрольную и клиническую группы. Контрольную группу составили 20 здоровых женщин. Клиническую группу составили 84 женщины, из которых: 38 женщин

Таблица 1. Схема применения гормональных препаратов у женщин с ГЭ

Название препарата	Дозировка	Схема применения
Медроксипрогестерон ацетат	50 мг в день	в течение 3 месяцев
Даназол	600 мг в день	в течение 6 месяцев
Неместран	2,5 мг 2 раза в неделю	в течение 4 месяцев
Золадекс (госерелин)	3,6 мг 1 раз в 26 дней	в течение 6 месяцев
Декапептил Депо	3,75 мг 1 раз в 28 дней	в течение 6 месяцев

с аденомиозом (I клиническая группа); 46 женщин с наружным генитальным эндометриозом (НГЭ) (II клиническая группа). Диагноз ГЭ верифицировался на основании клинических данных, ультразвукового исследования органов малого таза, гистероскопии, диагностической лапароскопии.

Методы исследования включали в себя:

- ◆ определение продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) в плазме крови спектрофотометрическим методом [6];
- ◆ определение общей антиокислительной активности (АОА) плазмы крови биохимическим методом [2];
- ◆ определение активности каталазы в плазме крови спектрофотометрическим методом [9];
- ◆ определение содержания средне-молекулярных пептидов (СМП) в плазме крови спектрофотометрическим методом [4];
- ◆ определение содержания в плазме крови цитокинов — интерлейкинов (ИЛ) 1 β , 4, 6 методом иммуноферментного анализа наборами фирмы «ВЕКТОР-БЕСТ» (Россия);
- ◆ мембраны (теки) эритроцитов получали биохимическим методом [16].

Материал обработан методом вариационной статистики на персональном компьютере в электронных таблицах Microsoft Excel MS Windows 95 с использованием пакета статистической программы «Statistik — 6.0».

Результаты и обсуждение

Основным хирургическим доступом вмешательства при ГЭ являлась лапароскопия, которая составила в I клинической группе 58% (22 женщины) и 82,6% (38 женщин) во II клинической группе. Основным принципом медикаментозной терапии эндометриоза с применением любого гормонального агента является подавление яичниковой секреции эстрадиола. На сегодняшний день из всего многообразия гормономодулирующих препаратов практическую ценность сохраняют прогестагены, антигонадотропины и агонисты гонадотро-

пин-рилизинг гормона. В таблице 1 представлена схема применения наиболее часто применяемых гормональных препаратов для лечения ГЭ у женщин. Медикаментозная гормональная терапия применялась всем женщинам и зависела от тяжести течения заболевания, степени распространенности процесса, объема и радикальности оперативного вмешательства степени нарушения репродуктивной системы до лечения.

Как показали наблюдения за женщинами клинической группы, после лечения у женщин с аденомиозом полное купирование болевого синдрома произошло в 78,9% случаев; отсутствие рецидивов заболевания в течение года отмечено у 76,3% женщин; осложнения после хирургического вмешательства не наблюдались, а побочные реакции гормональной терапии отмечены у 15,8%; явления диспареунии отсутствовали у 88,9% женщин; наступление маточной беременности у 23% женщин, которые страдали бесплодием. Эти показатели у женщин с НГЭ соответственно составили: 80,5%, 76%, 19,5%, 83,4%, 15%. Следовательно, только каждая пятая женщина из числа страдающих бесплодием в течение года восстанавливает свою фертильность.

Со стороны значений медиаторов воспаления интерлейкиновой системы и липидной природы, а также системы АОЗ в этот период обследования наблюдается (таблица 2), что у пациенток с аденомиозом, по сравнению с периодом до лечения, происходит снижение содержания в плазме крови гидроперекисей липидов (ГПЛ) ($P < 0,01$), диенкетоннов (ДК) ($P < 0,05$) на фоне значимого повышения общей АОА плазмы крови ($P < 0,05$) и снижения концентрации СМП ($P < 0,05$), но при этом активность каталазы осталась без изменений ($P > 0,05$). Со стороны концентрации ИЛ происходит снижение содержания ИЛ-6 ($P < 0,05$), а содержание ИЛ-1 β и ИЛ-4 не достигают достоверных изменений ($P > 0,05$). Несмотря на такую динамику изменений активности медиаторов и системы АОЗ в период окончания лечения, а также значительный клинический успех лечения, эти значения не достигают контрольных показателей ($P < 0,05$ — $P < 0,001$), кроме показателя концентрации СМП, который достигает значений контроля ($P > 0,05$).

Таблица 2. Показатели медиаторов воспаления и системы АОЗ у женщин I клинической группы в период окончания лечения

Анализируемые показатели и единицы измерения	Анализируемые группы и периоды обследования			Уровень достоверности, P	
	1. Контрольная n=20 M ± m	I клиническая		P1	P2
		2.— период до лечения n=38 M ± m	3.— период окончания лечения n=38 M ± m		
ГПЛ, ед.оп.пл./мл	0,537±0,083	2,713±0,371	1,91±0,238	<0,001	<0,01
ДК, ед.оп.пл./мл	0,066±0,011	0,421±0,089	0,267±0,041	<0,001	<0,05
АОА,%	25,1±0,97	16,6±0,84	19,4±0,74	<0,05	<0,05
Каталаза, мкат/л	22,35±1,03	15,9±0,93	17,4±0,68	<0,05	>0,05
СМП, Ед.	0,221±0,028	0,286±0,024	0,235±0,03	>0,05	<0,05
ИЛ-1β, пг/мл	1,71±0,11	5,64±0,336	4,92±0,32	<0,01	>0,05
ИЛ-4, пг/мл	1,56±0,147	0,946±0,091	1,176±0,121	<0,05	>0,05
ИЛ-6, пг/мл	2,454±0,201	19,66±2,7	12,12±0,95	<0,001	<0,05

Примечание: P1 — достоверность по сравнению с контролем, P2 — достоверность по сравнению с периодом до лечения.

Таблица 3. Показатели медиаторов воспаления и системы АОЗ у женщин II клинической группы в период окончания лечения

Анализируемые показатели и единицы измерения	Анализируемые группы и периоды обследования			Уровень достоверности, P	
	1. Контрольная n=20 M ± m	II клиническая		P1	P2
		2.— период до лечения n=46 M ± m	3.— период окончания лечения n=46 M ± m		
ГПЛ, ед.оп.пл./мл	0,537±0,083	3,41±0,291	1,95±0,224	<0,001	<0,01
ДК, ед.оп.пл./мл	0,066±0,011	0,723±0,145	0,431±0,112	<0,001	<0,05
АОА,%	25,1±0,97	14,5±0,067	18,2±0,72	<0,05	<0,05
Каталаза, мкат/л	22,35±1,03	14,2±0,87	16,1±0,862	<0,05	>0,05
СМП, Ед.	0,221±0,028	0,294±0,031	0,24±0,034	>0,05	>0,05
ИЛ-1β, пг/мл	1,71±0,11	6,43±0,378	5,22±0,41	<0,05	>0,05
ИЛ-4, пг/мл	1,56±0,147	0,789±0,082	0,951±0,101	<0,05	>0,05
ИЛ-6, пг/мл	2,454±0,201	32,9±3,46	18,4±1,121	<0,001	<0,01

Примечание: P1 — достоверность по сравнению с контролем, P2 — достоверность по сравнению с периодом до лечения.

В группе женщин с НГЭ динамика изменений анализируемых показателей имеет практически идентичную картину, что и в I клинической группе (таблица 3). Следо-

вательно, стабилизация клеточных аспектов ГЭ по времени занимает более длительное время, нежели клинические проявления заболевания.

В результате проведения лечебных мероприятий у женщин с ГЭ происходит некоторое ограничение повышения процессов ПОЛ в крови системой антиоксидантной защиты, преимущественно ферментной, так как АОА плазмы крови больше связана с ферментативной системой, в частности, с активностью супероксиддисмутазы, глутатион пероксидазы. Но снижение активности каталазы показывает о сниженной реакции, предотвращающей накопление перекиси водорода, образующейся при дисмутации супероксидного аниона и при аэробном окислении восстановленных флавопротеинов. Снижение же концентрации СМП свидетельствует о восстановлении аскорбат-зависимого пути ПОЛ. Следует иметь в виду тот факт, что при ГЭ постоянно прогрессирующая ретроградная менструация (клетки эндометрия, менструальный дебрис, эритроциты и др.) приводит к активации медиаторов воспаления липидной природы и эндометриоидная ткань будет активно метаболизировать, а это будет сохранять более высокий уровень интенсивности свободно-радикальных окислительных процессов. Изменение активности ИЛ системы показывает нарушение баланса между провоспалительными (ИЛ-1 β , ИЛ-6) и противовоспалительными (ИЛ-4), что сохра-

няет наличие пусковых механизмов развития эндометриоидных очагов, вследствие нарушения регуляции пролиферативных процессов и дифференцировки иммунокомпетентных клеток, а также сохранения острой фазы воспаления.

Вместе с тем, надо принимать во внимание, что развитие эндометриоза возможно не только в результате разрастания клеток эндометриоидной ткани, но и вследствие нарушения механизмов их запрограммированной гибели — апоптоза, в которой цитокиновая система играет важную роль.

ВЫВОДЫ

- ◆ Эффективность лечения по показателям клинического успеха у женщин с аденомиозом в среднем составляет 70,2%, а у женщин с НГЭ — 67,1%.
- ◆ Восстановление клеточных механизмов развития ГЭ отстает от динамики клинических проявлений заболевания, вследствие недостаточного ограничения свободно-радикального ПОЛ системой АОЗ и нарушения баланса между противовоспалительными ИЛ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Адамян Л. В. Генитальный эндометриоз. Современный взгляд на проблему / Л. В. Адамян, С. А. Гаспарян. — Ставрополь: СГМА, 2002. — 228 с.
2. Ананенко А. А. Значение липидов и особенности их обмена в норме и при патологии у детей / А. А. Ананенко, И. В. Пуховская, Е. В. Спектор и др. // Сб. науч. тр. Москов. НИИ педиатрии и детской хирургии. — 1977. — Вып.5. — С. 83–89.
3. Абрамченко В. В. Свободно радикальные окисление и преждевременные роды / В. В. Абрамченко // Антиоксиданты и антигипоксанты в акушерстве. — СПб.: Изд-во ОЕАА, 2001. — С. 306–311.
4. Гарбриэлян Н. И. Опыт использования показателя средних молекул в крови для диагностики нефрологических заболеваний у детей / Н. И. Гарбриэлян, В. И. Липатова // Лабораторное дело. — 1984. — № 3. — С. 138–140.
5. Гаврилова Т. Ю. Аденомиоз: патогенез, диагностика, лечение, методы реабилитации: автореф. дис. . . . д-ра мед. наук / Т. Ю. Гаврилова. — М., 2007. — 43 с.
6. Гаврилов В. Б. Спектрофотометрическое определение содержания гидроперекисей липидов в плазме крови / В. Б. Гаврилов, М. М. Мишкорудная // Лабораторное дело. — 1983. — № 3. — С. 33–36.
7. Гаспарян С. А. Инфильтративная форма генитального эндометриоза: диагностика, лечение, методы реабилитации, отдаленные результаты: автореф. дис. . . . д-ра мед. наук / С. А. Гаспарян. — М., 2002. — 52 с.
8. Кира Е. Ф. Эндометриоидная болезнь / Е. Ф. Кира, Ю. В. Цвелев // Гинекология. Руководство для врача. — М.: Литература, 2008. — 840 с.
9. Королюк М. А. Метод определения активности каталазы / М. А. Королюк, Л. И. Иванова, И. Г. Майорова и др. // Лабораторное дело. — 1988. — № 1. — С. 16–18.
10. Кузнецова И. В. Эндометриоз: патофизиология и выбор лечебной тактики / И. В. Кузнецова // Гинекология. — 2008. — № 5. — С. 74–79.
11. Меньшикова Е. Б. Окислительный стресс: Прооксиданты и антиоксиданты / Е. Б. Меньшикова, В. З. Ланкин, Н. К. Зенков и др. — М.: «Слово», 2006. — 536 с.
12. Jrand G. Y. Growth mechanisms of endometriotic cells in implanted places a review / G. Y. Jrand // Gynecol. Endocrinol. — 2012. — Vol. 28. — № 7. — P. 562–567.
13. Khoffam O. Alterations in txheression of endometrial nitric oxide synthase and integrin in women with endometriosis / O. Khoffam, B. A. Lessey // Fertility and Sterility. — 2005. — Vol. 78. — P. 860–864.
14. Leyland N. Endometriosis Diagnosis and management / N. Leyland, R. Casper, P. Laberge et al. // Clinical Practice Guideline. — 2002. — Vol. 32. — № 7. — P. 1–27.
15. Liu Y. Levels of lipid peroxides and superpatioxidedimutase in peritoneal of patients with endometriosis. / Y. Liu, H. Zhao // Journal of Tongji Medical University. — 2001. — Vol. 21. — P. 166–167.
16. Steck G. Method Ensymol / G. Steck, O. Kant. — 1974. — P. 1–12.