

ЕФЕКТИВНІСТЬ ПАТОГЕНЕТИЧНО ОБҐРУНТОВАНОГО КОМПЛЕКСУ ПРОФІЛАКТИКИ ЛЕЙОМІОМИ МАТКИ ПРОЛІФЕРАТИВНОГО ТИПУ ЗА ДАНИМИ ЛАБОРАТОРНИХ МЕТОДІВ ДОСЛІДЖЕНЬ

Одеський національний медичний університет

(м. Одеса)

Дана робота є частиною комплексної науково-дослідної роботи кафедри акушерства та гінекології №1 Одеського національного медичного університету МОЗ України «Розробка та впровадження алгоритмів діагностики, лікування та профілактики актуальних захворювань репродуктивної системи жінки», № державної реєстрації 010U011173.

Вступ. В літературі широко обговорюється тема «чи можлива профілактика лейоміоми (міоми) матки в загалі та її ефективність». Виникнення цього питання є правомірним і має пояснення. Багаточисельні наукові дослідження підтверджують багатофакторність етіологічних чинників та патогенетичних механізмів утворення доброякісної пухлини матки [1, 3].

На теперішній час немає єдиного алгоритму діагностики, профілактики, терапевтичної тактики ведення хворих з лейоміомою матки та сумісною їй патологією [4].

В літературі не існує єдиної точки зору щодо тригерних чинників виникнення та росту вузлів матки. Переважна більшість відомих теорій цього захворювання набуває першочергового значення або викликає сумнів [1, 5].

Сучасні, більш глибокі дослідження на молекулярно-генетичному, лабораторному рівні постійно вдосконалюються. Визначення гомеостазу жінки шляхом лабораторного контролю за рівнем естрадіолу, естрогену, лютеїнізуючого гормону, фолікулостимулюючого гормону, прогестерону, вітамінів В9, В12, макро-, мікроелементів Са, Mg, Mn, Zn, Fe, загального осипроліну та гікозаміногліканів, гомоцистеїну, стану системи згортання крові, наявності поліморфних алелей генів ендотеліальної NO синтази в інтроні 4 (eNOS3), інгібітора активаторів плазміногена-1 (PAI-1 PLANH1), колагену 2 типу, альфа 1 (COL2A1), васкулярно-ендотеліального фактору росту (VEGF), рецептора прогестерону (PGR) та ступеня чистоти піхви, їх ролі в процесі росту лейоміоми матки є підґрунтям для патогенетичного обґрунтування комплексу профілактики лейоміоми матки проліферативного типу [1, 2, 5].

Проте, підхід до вибору профілактичних заходів повинен бути суто індивідуальним і патогенетично обґрунтованим із урахуванням індивідуальних особливостей організму жінки на молекулярно-генетичному рівні, оцінки висхідного стану її організму [3, 4].

Мета дослідження – на основі аналізу даних лабораторних методів дослідження вивчити ефективність застосування патогенетично обґрунтованого комплексу профілактики лейоміоми матки проліферативного типу

Об'єкт і методи дослідження. Аналіз ефективності профілактики лейоміоми матки проведено у 306 жінок з діагностованою лейоміомою матки проліферативного типу, які були поділені на групи: 204 хворих (група порівняння Б) з лейоміомою матки проліферативного типу, які отримували загальноприйнятій комплекс профілактики згідно наказів МОЗ України №620 від 29. 12. 2003 р. та №676 від 31. 12. 2004 р. «Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги»; 102 (основна група В) – хворі з лейоміомою матки проліферативного типу, які отримували патогенетично обґрунтований комплекс профілактики.

Для дослідження ефективності профілактики лейоміоми матки за даними лабораторних методів досліджень у досліджуваних групах вивчалися:

1. Вміст естрадіолу (Е2), естрогену (Е1), лютеїнізуючого гормону (ЛГ), фолікулостимулюючого гормону (ФСГ), прогестерону імуноферментним методом.

2. Стан системи згортання крові за показниками судинно-тромбоцитарної та плазмо-коагуляційної ланок системи гемостазу.

3. Маркери недиференційованої дисплазії сполучної тканини: рівень загального осипроліну за методом Бергман і Локсей та гікозаміногліканів з цетилпиридініум хлоридом (ЦПХ).

4. Частота алелей генів eNOS3, PAI-1, COL2A1, VEGF, PGR методом ПЛР та величини співвідношення шансів (odds ratio, OR) прогресування лейоміоми матки при поліморфізмі зазначених генів за формулою: $OR = (A/B) : (C/D)$, де А - % або абсолютне число носіїв нормальних алелів досліджуваних генів, В - % або абсолютне число носіїв мутантних гомозиготних

Таблиця
Ефективність патогенетично
обґрунтованого комплексу профілактики
лейоміоми матки проліферативного
типу за даними лабораторних методів
досліджень

Показники вмісту	У скільки разів різниця по відношенню до групи порівняння
Естрадіол (E2)	< 1,8*
Естрон (E1)	< 1,5**
Лютеїнізуючий гормон (ЛГ)	< 1,7**
Фолікулостимулюючий гормон (ФСГ)	< 1,4**
Прогестерон	> 1,2**
Тромбоцити	> 1,5**
Фібриноген	> 1,9**
Агрегаційна активність тромбоцитів	> 2,0**
Д-дімер	< 1,01
Загальний оксипролін	< 1,5**
гікозаміноглікани	< 2,1**
OR при поліморфізмі генів eNOS3, PAI-1, COL2A1, VEGF, PGR	< 1,04
Ca	< 1,1
Mg	> 1,1
Mn	> 1,1
Zn	> 1,4*
Fe	> 1,4*
Гомоцистеїн	< 2,0**
Вітамін B9	> 2,7*
Вітамін B12	> 1,1
Клініко-лабораторні ознаки анемії	< 2,1*
III–IV ступінь чистоти піхви	< 1,5*

Примітка: 1. * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$ достовірна різниця по відношенню до групи порівняння

алелів досліджуваних генів у контрольній групі. С - % або абсолютне число носіїв мутантних гомозиготних алелів досліджуваних генів, D - % або абсолютне число носіїв нормальних алелів досліджуваних генів у групі спостереження. Довірчий інтервал CI був у межах 0,53 – 3,69; $P = 0,95$. У межах довірчого інтервалу – шанс позитивний.

5. Вміст Ca, Mg, Mn, Zn, Fe у крові обстежених атомно-абсорбційним методом.

6. Вміст гомоцистеїну методом імуноферментного аналізу, вітамінів B9, B12 імунохемилюмінісцентним методом у крові обстежених та клініко-лабораторні ознаки залізодефіцитної та B12(фолієво) дефіцитної анемії.

7. Особливості мікробіоценозу піхви досліджувались бактеріоскопічним та бактеріологічним методами.

Патогенетично обґрунтований комплекс профілактики лейоміоми матки проліферативного типу

носить суцільно індивідуальний характер і полягає у наступному:

- активний здоровий спосіб життя, культура харчування (вживання в достатній кількості овочів, фруктів, продуктів рослинного походження), що сприятиме антиоксидантному ефекту та вітамініотерапії;
- вживання щодобово від 1,5 до 2,0 л рідини, що сприятиме профілактиці згущення крові;
- збалансоване харчування з дозованим вмістом вітамінів С, А, Е, В6, В12, макро-, мікроелементів (кальцій, магній, марганець, цинк, залізо) з метою профілактики порушень вуглеводного, ліпідного обмінів, ожиріння, антиоксидантного захисту;
- профілактика інфекційних процесів статевих органів та сечовивідної системи, в тому числі захворювань, що передаються статевим шляхом (ЗПСШ), особливо вірусної та мікоплазмової етіології (особиста гігієна, упорядковане статеве життя);
- виключення абортів та запобігання різних травм матки під час абортів, пологів, діагностичних вишкрібів стінок порожнини матки);
- своєчасна корекція гормональних дисфункцій;
- етіопатогенетичне лікування і профілактика гінекологічних захворювань, запальних (інфекційних) захворювань, в тому числі ЗПСШ;
- своєчасна реалізація репродуктивної функції.
- за наявності вузлів на матці показано онкопрофогляди та УЗД кожні 6 місяців, фітотерапія, терапія негормональними та гормональними препаратами.

Результати досліджень та їх обговорення. Дані ефективності патогенетично обґрунтованого комплексу профілактики лейоміоми матки проліферативного типу за даними лабораторних методів досліджень представлено у таблиці.

Концентрація естрадіолу (E2) в сироватці крові у хворих з лейоміомою матки проліферативного типу, які отримували патогенетично обґрунтований комплекс профілактики, по відношенню до групи хворих з лейоміомою матки проліферативного типу, які отримували загальноприйнятий комплекс профілактики, була у 1,8 рази нижчою ($p < 0,05$), естрон (E1) – у 1,5 рази, ЛГ – у 1,7 рази, пролактину – у 1,4 рази ($p < 0,01$), а рівень ФСГ вищим у 1,2 рази ($p < 0,01$). Відмічалася тенденція щодо підвищення показників вмісту прогестерону у 1,1 рази. Встановлено збільшення кількості тромбоцитів в 1,5 рази, рівня фібриногену в 1,9 рази, агрегаційної активності тромбоцитів в 2,0 рази (різниця достовірна – $p < 0,01$) та зниження концентрації молекулярних маркерів тромбофілії (Д-дімер) в 1,01 рази.

Концентрація загального оксипроліну була суттєво менше у 1,5 рази, вміст ГАГ – у 2,1 рази ($p < 0,01$).

Величина співвідношення шансів (odds ratio, OR) прогресування лейоміоми матки у хворих, які отримували патогенетично обґрунтований комплекс профілактики, та у хворих, які отримували загальноприйнятий комплекс профілактики, склала при поліморфізмі а/а гена ендотеліальної NO синтази в

інтрони 4 (eNOS3) по 1,1; при поліморфізмі 4G / 4G гена PAI-1 PLANH1 – 2,7 і 3,1; при поліморфізмі A/A гена COL2A1 – 2,5 і 2,6; при поліморфізмі A/A гена васкулярно-ендотеліального фактору росту (VEGF) – 1,9 і 2,0; при поліморфізмі T2/T2 гена рецептора прогестерона (PGR) – по 1,8 відповідно. Показники знаходились у межах довірчого інтервалу (CI – 0,53 – 3,69; P=0,95), але достовірно між собою не різнились: різниця у середньому склала 1,04 рази.

Патогенетично обґрунтований комплекс профілактики лейоміоми проліферативного типу дозволив знизити вміст кальцію у 1,1 рази та підвищити концентрацію магнію, марганцю у 1,1 рази, цинку, заліза -1,4 рази (p<0,05) відповідно. Концентрація гомоцистеїну була в 2,0 рази меншою (p<0,01), вміст вітаміна B9 збільшився у 2,7 разів (p<0,05), а B12 – у 1,1 рази.

Застосування патогенетично обґрунтованого комплексу профілактики лейоміоми матки проліферативного типу дозволили підвищити показники кількості еритроцитів, вмісту гемоглобіну, гематокритного числа, внаслідок чого клініко-лабораторні ознаки залізодефіцитної та B12(фолієво) дефіцитної анемії виявлені у 2,1 рази менше ніж при стандартній профілактиці (p<0,05).

Для жінок з лейоміомою матки проліферативного типу, які отримували патогенетично обґрунтований

комплекс профілактики, III–IV ступінь чистоти піхви зустрічалась у 1,5 рази менше, ніж при стандартній профілактиці.

Висновки.

1. Проблема низької ефективності профілактичних заходів лейоміоми матки пов'язана з відсутністю її етіологічної направленості, недостатнього розуміння ключових механізмів утворення пухлинного процесу та його росту як мультифакторної патології.

2. Профілактика виникнення та росту лейоміоми, особливо проліферативного типу, повинна бути патогенетично обґрунтованою і базуватись на визначені гомеостазу жінки шляхом лабораторного контролю за рівнем естрадіолу, естрогену, лютеїнізуючого гормону, фолікулостимулюючого гормону, прогестерону, вітамінів B9, B12, макро-, мікроелементів Ca, Mg, Mn, Zn, Fe, загального осипроліну та гікозаміногліканів, гомоцистеїну, стану системи згортання крові, наявності поліморфних алелей генів eNOS3, PAI1, COL2A1, VEGF, PGR, клініко-лабораторних ознак анемії та ступеня чистоти піхви.

Перспективою подальших розробок буде вивчення ефективності патогенетично обґрунтованого комплексу профілактики лейоміоми матки проліферативного типу за даними апаратних та клінічних методів досліджень.

Література

1. Бизова Т. Е. Сучасні уявлення про патогенез лейоміоми матки / Т. Е. Бизова, О. Ю. Севостьянова // Вісник укр. мед. науки. – 2008. – №2. – С. 34 -38.
2. Генетический паспорт – основа индивидуальной и предективной медицины / Под ред. В. С. Баранова. – Спб. : Изд-во Н-Л, 2009. – 528 с.
3. Ищенко А. И. Миома матки: этиология, патогенез, диагностика, лечение / А. И. Ищенко, М. А. Ботвин, В. И. Ланчинский. – М. : Издательский дом Видар, 2010. – С. 6-9, 19-27.
4. Самойлова Т. Е. Неоперативные методы лечения миомы матки / Т. Е. Самойлова // Лечащий врач. – 2010. – №3. – С. 53-60.
5. Willian H. P. Etiology, symptomatology and diagnosis of uterine myomas / H. P. Willian // Fertil Steril. – 2007. – Vol. 87. – P. 725-736.

УДК 618. 14-006. 03-074/-078-084

ЕФЕКТИВНІСТЬ ПАТОГЕНЕТИЧНО ОБҐРУНТОВАНОГО КОМПЛЕКСУ ПРОФІЛАКТИКИ ЛЕЙОМІОМИ МАТКИ ПРОЛІФЕРАТИВНОГО ТИПУ ЗА ДАНИМИ ЛАБОРАТОРНИХ МЕТОДІВ ДОСЛІДЖЕНЬ

Запорожченко М. Б.

Резюме. Метою роботи було на основі аналізу даних лабораторних методів дослідження у 306 жінок з діагностованою лейоміомою матки проліферативного типу вивчити ефективність застосування патогенетично обґрунтованого комплексу профілактики лейоміоми матки проліферативного типу. Встановлено, що проблема низької ефективності профілактичних заходів лейоміоми матки пов'язана з відсутністю її етіологічної направленості, недостатнього розуміння ключових механізмів утворення пухлинного процесу та його росту як мультифакторної патології. Профілактика виникнення та росту лейоміоми, особливо проліферативного типу, повинна бути патогенетично обґрунтованою і базуватись на визначені гомеостазу жінки шляхом лабораторного контролю за рівнем естрадіолу, естрогену, лютеїнізуючого гормону, фолікулостимулюючого гормону, прогестерону, вітамінів B9, B12, макро-, мікроелементів Ca, Mg, Mn, Zn, Fe, загального осипроліну та гікозаміногліканів, гомоцистеїну, стану системи згортання крові, наявності поліморфних алелей генів eNOS3, PAI-1, COL2A1, VEGF, PGR, клініко-лабораторних ознак анемії та ступеня чистоти піхви.

Ключові слова: патогенез, профілактика, лейоміома матки, лабораторні дослідження.

УДК 618. 14-006. 03-074/-078-084

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИ ОБОСНОВАННОГО КОМПЛЕКСА ПРОФИЛАКТИКИ ЛЕЙОМИОМЫ МАТКИ ПРОЛИФЕРАТИВНОГО ТИПА ПО ДАННЫМ ЛАБОРАТОРНЫХ МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЙ

Запорожченко М. Б.

Резюме. Целью работы было на основе анализа данных лабораторных методов исследования у 306 женщин с диагностированной лейомиомой матки пролиферативного типа изучить эффективность применения патогенетически обоснованного комплекса профилактики лейомиомы матки пролиферативного типа.

Установлено, что проблема низкой эффективности профилактических мероприятий лейомиомы матки связана с отсутствием ее этиологической направленности, недостаточного понимания ключевых механизмов образования опухолевого процесса и его роста как мультифакторной патологии. Профилактика возникновения и роста лейомиомы, особенно пролиферативного типа, должна быть патогенетически обоснованной и базироваться на определении гомеостаза женщины путем лабораторного контроля за уровнем эстрадиола, эстрона, лютеинизирующего гормона, фолликулостимулирующего гормона, прогестерона, витаминов В9, В12, макроэлементов Са, Mg, Mn, Zn, Fe, оксипролина, гликозаминогликанов, гомоцистеина, состояния свертывающей системы крови, наличии полиморфных аллелей генов eNOS3, PAI-1, COL2A1, VEGF, PGR, клинко-лабораторных признаков анемии и степени чистоты влагалища.

Ключевые слова: патогенез, профилактика, лейомиома матки, лабораторные исследования.

UDC 618. 14-006. 03-074/-078-084

Efficacy Pathogenetic Substantiation of a Complex of Preventive Maintenance Leiomyoma of Uterus Proliferative Type according to Laboratory Methods of Researches

Zaporozhchenko M. B.

Abstract. Introduction. The problem preventive maintenance of the leiomyoma of uterus and its efficacy is actual. Etiologic factors and pathogenetic mechanisms of formation of a good-quality tumour of a uterus is multifactor. The uniform algorithm of diagnostics, preventive maintenance, therapeutic tactics of conducting patients with leiomyoma of uterus is not present. The establishment for a pathogenetic substantiation of a complex of preventive maintenance of the leiomyoma of uterus proliferative type is definition of a homeostasis of the woman on level of oestradiol, estrone, luteinizing hormone, folliculostimulating hormone, progesterone, vitamins B9, B12, Ca, Mg, Mn, Zn, Fe, hydroxyproline, glycosoaminoglicans, gomocyteine, states of coagulating system of blood, presence of polymorphic alleles of genes endothelial cyntase oxide of nitrogen, inhibitor of activators plazminogen-1, collagen 2 type, alpha 1, vascular-endothelial a growth factor, receptor of a progesterone, clinico-laboratory signs of an anaemia and features of a microbiocenosis of a vagina.

The purpose. On the basis of the analysis of the yielded laboratory methods of research to study efficacy of application pathogenetic substantiation of a complex of preventive maintenance of the leiomyoma of uterus proliferative type.

Materials and methods. The analysis of efficacy of preventive maintenance of the leiomyoma of uterus it is made at 306 women with diagnosed of the leiomyoma of uterus proliferative type. The maintenance of oestradiol, estrone, luteinizing hormone, folliculostimulating hormone, progesterone, Ca, Mg, Mn, Zn, Fe, vitamins B9, B12, hydroxyproline, glycosoaminoglicans, gomocyteine, a state of coagulating system of blood, frequency of alleles of genes eNOS3, PAI-1, COL2A1, VEGF, PGR and size of an interrelation of chances of progressing of the leiomyoma of uterus at polymorphism of the specified genes, clinico-laboratory signs of an anaemia and feature of a microbiocenosis of a vagina were studied. It is offered pathogenetic substantiation of a complex of preventive maintenance of the leiomyoma of uterus proliferative type.

Results and their discussion. Concentration of oestradiol was in 1,8 times more low, estrone – in 1,5 times, luteinizing hormone – in 1,7 time, prolactin – in 1,4 times, folliculostimulating hormone – above in 1,2 times. The quantity of thrombocytes has increased in 1,5 times, fibrinogen level – in 1,9 times, aggregation activity of thrombocytes – in 2,0 times. Concentration of hydroxy-proline was less in 1,5 times, glycosoaminoglicans – in 2,1 times, gomocyteine – in 2,0 times. Size of an interrelation of chances of progressing of the leiomyoma of uterus at the patients receiving pathogenetic substantiation of a complex of preventive maintenance, and at the patients receiving the standard complex of preventive maintenance at polymorphism of genes eNOS3, PAI-1, COL2A1, VEGF, PGR authentically among themselves did not differ. The maintenance of zinc, iron in 1,4 time, vitamin B9 – in 2,7 times has raised. Clinico-laboratory signs of an anaemia came to light in 2,1 times less, III-IV degree of cleanliness of a vagina – in 1,5 times.

Conclusions. Problem of low efficacy of preventive actions of the leiomyoma of uterus is bound to its absence aetiologic orientations, insufficient understanding of key mechanisms of formation of tumoral process and its growth as multifactor pathology. Preventive maintenance of occurrence and growth of the leiomyoma of uterus, especially proliferative type, should be pathogenetic substantiation and base on definition of a homeostasis of the woman by laboratory control behind level of oestradiol, estrone, luteinizing hormone, folliculostimulating hormone, progesterone, vitamins B9, B12, Ca, Mg, Mn, Zn, Fe, hydroxy-proline, glycosoaminoglicans, gomocyteine, states of coagulating system of blood, presence of polymorphic alleles of genes eNOS3, PAI-1, COL2A1, VEGF, PGR, clinico-laboratory signs of an anaemia and degree of cleanliness of a vagina.

Keywords: pathogeny, preventive maintenance, leiomyoma of uterus, laboratory researches.

Рецензент – проф. Башиан В. П.

Статья надійшла 21. 08. 2014 р.