

Воронина Людмила Петровна, доктор медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней педиатрического факультета, ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел. (8512) 52-41-43, e-mail: agma@astranet.ru.

Полунина Ольга Сергеевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой внутренних болезней педиатрического факультета, ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел. (8512) 52-41-43, e-mail: agma@astranet.ru.

Севостьянова Ирина Викторовна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры внутренних болезней педиатрического факультета, ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел. (8512) 52-41-43, e-mail: agma@astranet.ru

Полунина Валентина Александровна, интерн кафедры внутренних болезней педиатрического факультета, ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел. (8512) 52-41-43, e-mail: agma@astranet.ru.

Фалчари Руслан Альбертович, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры перинатологии с курсом сестринского дела, ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел. (8512) 52-41-43, e-mail: agma@astranet.ru.

Полунин Иван Николаевич, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный работник Высшей школы РФ, заведующий кафедрой нормальной физиологии, ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел. (8512) 52-41-43, e-mail: agma@astranet.ru.

УДК 618.14-002-006-008.8-071

© Л.В. Дикарева, Е.Г. Шварев, В.Ф. Стрельчонок, Т.В. Ромахова, 2013

Л.В. Дикарева¹, Е.Г. Шварев¹, В.Ф. Стрельчонок², Т.В. Ромахова¹

СТРУКТУРНЫЕ И БИОХИМИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ЭНДОМЕТРИАЛЬНОГО СЕКРЕТА БОЛЬНЫХ МИОМОЙ МАТКИ

¹ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздрава России

²ГБУЗ АО «Александр-Мариинская областная клиническая больница», г. Астрахань

Проанализированы клинико-лабораторные данные от 448 больных миомой матки и 101 пациентки контрольной группы. Разработан и апробирован новый способ диагностики гиперпластических процессов миоэндометрия, основанный на сравнении показателей содержания продуктов перекисного окисления биомолекул в исследуемых биологических жидкостях (эндометриальных смывах или менструальных выделениях), а также оценке их морфоструктурных особенностей.

Ключевые слова: миома матки, гиперпластические процессы эндометрия, эндометриальные смывы, менструальные выделения, малоновый диальдегид, карбонильные группы белков.

L.V. Dikareva, E.G. Shvarev, V.F. Strelchyonok, T.V. Romakhova

STRUCTURAL AND BIOCHEMICAL MARKERS OF ENDOMETRIAL SECRET OF PATIENTS WITH HYSTEROMYOMA

448 patients with hysteromyoma and 101 patients of control group have been analyzed. The new method of diagnostics of hyperplastic processes of myoendometrium was worked out and tested, it was based on the comparison of data of the content in biomolecular peroxide oxidation products in the investigated biological liquids (endometrial washes or menstrual discharges) and the evaluation of their morphostructural peculiarities.

Key words: hysteromyoma, hyperplastic processes of endometrium, endometrial washes, menstrual discharges, malon dialdehyde, carbonile groups of proteins.

Введение. Актуальность роста заболеваемости миомой матки (ММ) в перименопаузальном возрасте рассматривается с точки зрения риска развития у пациенток гиперпластических процессов эндометрия (ГПЭ) (в том числе атипической гиперплазии эндометрия (АГЭ)), рака эндометрия (РЭ),

возможности сочетания патологии тела матки с опухолями яичников (ОЯ), а в детородном возрасте – необходимости сохранения репродуктивной функции [1, 3, 6].

Между тем, раннее выявление гиперпластических процессов (ГПП) мио-эндометрия, определение прогноза дальнейшего их развития по-прежнему остается сложной и далеко не во всем решенной задачей. По данным Е.Г. Новиковой и соавторов (2005), результативность диагностических выскабливаний полости матки у пациенток репродуктивного и пременопаузального возрастов не превышает 47,6 и 61 %, соответственно [4]. В этом отношении важна оценка экспертов ВОЗ, указывающих на то, что в настоящее время отсутствуют надежные программы скрининга предопухолевой и опухолевой патологии тела матки и яичников, с помощью которых удалось бы доказать возможность снижения заболеваемости и смертности. Поэтому разработка относительно простых по выполнению, но достаточно информативных методов диагностики патологии мио-эндометрия, которые можно было бы широко использовать (и, прежде всего, в условиях женской консультации), имеет большое практическое значение.

В публикациях последних лет помимо традиционной дисгормональной концепции формирования ГПП мио-эндометрия все чаще обсуждаются данные о значении инфекции и воспаления, а также последствий многократных «агрессивных» акушерско-гинекологических манипуляций в развитии рассматриваемой патологии [1, 5, 9]. Все это позволяет рассматривать воспалительные заболевания органов малого таза как дебют формирования гормонозависимой патологии гениталий женщины [7]. Инфекционный агент сначала приводит к воспалительной реакции различной степени выраженности и окислительному стрессу (ОС), а в дальнейшем к изменению рецепторного аппарата матки, следствием которых является развитие пролиферативных и ГПП в органах-мишенях, в частности, в матке [5, 7, 10]. В литературе встречаются многочисленные сообщения об исследовании продуктов ОС в сыворотке крови (СК), но отсутствует информация, касающаяся изучения уровня указанных маркеров в эндометриальных смывах (ЭС) или менструальных выделениях (МВ) в норме и при патологии, в том числе при ГПП мио-эндометрия у женщин разных возрастных групп [12].

В случае ОС имеет место одновременное повреждение белков, липидов, нуклеиновых кислот, так как между ними существует тесное структурно-функциональное взаимодействие. Накопление малонового диальдегида (МДА) приводит к изменению рецепторного аппарата органа, способствует интенсификации развития патологических процессов в тканях [6]. Ранними маркерами ОС являются карбонильные группы белков (КГБ), выявляющиеся в МВ и ЭС больных ММ задолго до появления манифестных признаков неопластической трансформации ткани [11].

Цель: разработать новый подход к диагностике миомы матки и гиперпластических процессов эндометрия у пациенток различных возрастных групп путем оценки структурных и биохимических особенностей эндометриальных смывов или менструальных выделений.

Материалы и методы исследования. Проанализированы клинично-лабораторные данные от 448 больных ММ (основная группа) и 101 женщины контрольной группы, не имевших заболеваний репродуктивных органов. Пациентки обеих групп были сопоставимы по возрасту. Больные основной группы были разделены на следующие подгруппы: первую, состоящую из 236 (52,7 %) больных ММ с нормальным строением эндометрия, вторую – 154 (34,4 %) больных ММ в сочетании с ГПЭ, третью – 58 (12,9 %) больных ММ в сочетании с РЭ. У всех пациенток наряду с традиционным обследованием был использован разработанный нами уточняющий способ диагностики патологии эндометрия (Э), основанный на оценке содержания МДА, КГБ, структурного анализа ЭС или МВ, полученных из патологически измененного органа. Выбор ЭС и МВ в качестве исследуемого биологического материала обусловлен тем, что Э чутко реагирует на изменения гомеостаза репродуктивных органов, а в ЭС и МВ выявляются биохимические и структурные маркеры, характерные для ГПП мио-эндометрия. Оценка уровня МДА проводилась по методике Е.А. Строева, а интенсивность окислительной деструкции белков оценивали по уровню КГБ – по методу, предложенному С.N. Oliver с соавторами, модифицированному Е.Е. Дубининой [2].

Для исследования структурных особенностей ЭС и МВ был использован метод клиновидной дегидратации («Литос – система»), базирующийся на извлечении информации при фазовом переходе биологических жидкостей (БЖ) в твердое состояние. Объектом изучения служила фация (сухая пленка) – тонкий срез высокоподвижной неклеточной ткани, на котором зафиксирован рисунок волнового взаимодействия элементов БЖ [8]. Изучение морфологической картины фаций позволяет с новых позиций исследовать БЖ, определять структурные маркеры патологических изменений [8]. Исследование фаций, а также их фотографии проводили при увеличениях от 10 × до 160 × с помощью стереомикроскопа MZ-12 фирмы Leica (Германия) и цветной цифровой телевизионной камеры «Pixera» (США).

Морфометрические показатели фаций ЭС оценивались с использованием программы Image Tool.

Показатели содержания МДА и КГБ, а также морфоструктурные особенности ЭС или МВ сопоставляли с результатами эхографического исследования матки, цитологическими анализами аспиратов из полости матки и патогистологическими заключениями соскобов эндометрия (Э). Обработку материала проводили с использованием современных компьютерных программ. Diagnost, СУБД Paradox, СУБД Microsoft Access-XP, Statgraphics, Statistica 7.0, электронной таблицы Microsoft Excel-XP.

Результаты исследований и их обсуждение. Определение содержания МДА в СК и ЭС у пациенток контрольной группы репродуктивного и пременопаузального периодов проводили в фазах пролиферации, секреции и десквамации. Содержание МДА в периферической крови больных ММ отличалось вариабельностью ($p > 0,05$), выявить при этом какие-либо закономерности не удалось.

Наиболее показательной оказалась динамика содержания МДА в ЭС по мере нарастания тяжести патологии Э. Если у больных ММ с нормальным строением Э исследуемый показатель был равным $0,4 \pm 0,05$ нмоль, то у больных ММ в сочетании с ГПЭ он увеличился до $1,7 \pm 0,23$ нмоль ($p < 0,01$). Еще более значительный рост показателя отмечен у больных ММ с истинным быстрым ростом в сочетании с АГЭ, где его значения соответствовали $3,0 \pm 0,16$ нмоль ($p < 0,05$) и $3,5 \pm 0,15$ нмоль при сочетании ММ с РЭ ($T_{1-3} N_{x-1} M_0 G_3$), ($p < 0,001$). Изучено и проведено сравнение содержания КГБ в СК и ЭС больных ММ, ГПЭ и РЭ и с аналогичными показателями МДА (табл.). Уровень КГБ в СК больных ММ с нормальным, гиперплазированным и малигнизированным Э был несколько выше, чем в контрольной группе ($p < 0,05$). При сравнении исследуемых показателей в группах больных ММ между собой достоверной разницы выявлено не было ($p > 0,05$). Показатели КГБ практически не изменялись по мере увеличения возраста пациенток контрольных групп.

Таблица

Содержание маркеров свободнорадикальных процессов у больных ММ, ГПЭ и РЭ

Исследуемые группы	КГБ, перифер. кровь, (нмоль/мг), $M \pm m$	КГБ, ЭС, (нмоль/мг), $M \pm m$	МДА, перифер. кровь (нмоль), $M \pm m$	МДА, ЭС (нмоль), $M \pm m$
Контроль (n = 101)	$1,0 \pm 0,02$	$1,0 \pm 0,16$	$0,7 \pm 0,02$	$0,4 \pm 0,01$
ММ «+»НЭ (n = 236)	$1,3 \pm 0,07^1$	$4,6 \pm 1,98^1$	$0,85 \pm 0,04$	$0,5 \pm 0,06^1$
ММ «+»ГПЭ (n = 154)	$1,3 \pm 0,04^2$	$9,3 \pm 1,47^{2,4}$	$1,7 \pm 0,07^{3,6}$	$2,6 \pm 0,05^{3,4}$
ММ «+» РЭ (n = 58)	$1,2 \pm 0,14^2$	$23,8 \pm 3,96^{2,4}$	$1,3 \pm 0,07^{2,5}$	$3,5 \pm 0,15^{3,4}$
p	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{1-3} < 0,01$ $p_{1-4} > 0,5$ $p_{2-4} > 0,5$ $p_{3-4} > 0,5$	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{1-3} < 0,01$ $p_{1-4} < 0,01$ $p_{2-3} < 0,05$ $p_{2-4} < 0,01$ $p_{3-4} < 0,05$	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} < 0,05$ $p_{1-4} < 0,05$ $p_{2-3} < 0,05$ $p_{2-4} > 0,05$ $p_{3-4} > 0,05$	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} < 0,01$ $p_{1-4} < 0,01$ $p_{2-3} < 0,01$ $p_{2-4} < 0,01$ $p_{3-4} > 0,05$

Примечание: различия достоверны: ¹ – $p < 0,05$, ² – $p < 0,01$, ³ – $p < 0,001$ – в сравнении с нормой; ⁴ – $p < 0,05$, ⁵ – $p < 0,01$, ⁶ – $p < 0,001$ – между показателями в подгруппах.

Изменение исследуемых показателей было связано с нарастанием тяжести патологии миоэндометрия. В группе больных ММ с нормальным строением Э при величине матки, не превышающей 12 недель беременности, и медленном темпе ее роста уровень КГБ находился в пределах $0,38-1,82$ нмоль/мг ($1,44 \pm 0,14$ нмоль/мг). Количественный уровень КГБ в ЭС увеличивался от 4,7 до 32,7 нмоль/мг при появлении первично-множественной патологии гениталий (при сочетании ММ с эпителиальными ОЯ, аденомиозом, нарушением питания в субмукозном узле), а также при величине матки более 12 недель беременности.

У больных ММ в сочетании с ГПЭ уровень КГБ в ЭС увеличивается в 2 и более раз (от 5,5 до 19,9 нмоль/мг, составив в среднем $9,3 \pm 1,47$ нмоль/мг) по сравнению с пациентками, у которых ММ имела нормальное строение. При величине матки, соответствовавшей 12 и более неделям беременности, а также при сочетанной патологии гениталий (аденомиоз, воспалительные и эпителиальные ОЯ, некроз узла ММ) содержание КГБ увеличивалось от 11,1 до 19,89 нмоль/мг. Максимальный показатель – 19,9 нмоль/мг – зарегистрирован у больной, величина матки которой достигала 26 недель беременности и сочеталась с АГЭ.

При оценке исследуемого маркера у больных ММ в сочетании с РЭ установлено, что у 45 (76,5 %) пациенток он находился в пределах от 9,46–39,8 нмоль/мг, составив в среднем $23,8 \pm 3,96$ нмоль/мг. Величина показателя, как правило, зависела от стадии заболевания и от степени местного распространения опухолевого процесса. Так, при АГЭ показатель КГБ соответствовал $19,9 \pm 1,86$ нмоль/мг, при РЭ

(Т_{2b} N_x M₀ G₂) он увеличивается до $25,3 \pm 2,4$ нмоль/мг, а при РЭ (Т_{3b} N_x M₀ G₁) – до $34,1 \pm 3,1$ нмоль/мг, при этом явной взаимосвязи с дифференцировкой опухоли установить не удалось.

Во всех исследуемых группах методом клиновидной дегидратации проводился анализ структурообразующих элементов. У пациенток репродуктивного возраста исследовались фации МВ, а в пре- и перименопаузальном периодах – фации ЭС. В результате исследований последних было выделено 3 типа фаций, характеризующих состояние Э: *радиальный* – регистрировался у женщин контрольной группы (в обе фазы менструального цикла) и в 48,4 % случаев у больных ММ с нормальным строением Э; *комбинированный* – определялся у больных ММ в сочетании с ГПЭ, на фоне нормальных структур появлялось умеренное количество трехлучевых трещин – маркеров нарастания патологии Э; *трехлучевой* – характеризовал пациенток с АГЭ и РЭ, по всей площади фаций ЭС отмечалось наличие сети трехлучевых трещин. Таким образом, патогномичным признаком нарастания тяжести патологии Э является увеличение удельного веса площади трехлучевых трещин (S_{тр}) и уменьшение площади радиальности (S_{рад}). Так, у пациенток контрольной группы S_{тр} соответствовала $0,4 \pm 0,06$ мм², у больных ММ с нормальным строением Э – $1,1 \pm 0,08$ мм², а у больных ЖГЭ и АГЭ – $2,1 \pm 0,11$ мм² и $3,2 \pm 0,58$ мм², соответственно. Максимального значения этот показатель достигал в группе больных, у которых ММ сочеталась с РЭ – $6,7 \pm 0,6$ мм² (p < 0,05).

Для определения силы взаимосвязи между исследуемыми показателями – S_{рад} и S_{тр} был рассчитан тетраэдрический коэффициент Пирсона, который увеличивался по мере нарастания тяжести патологии мио-эндометрия от 0,3 в контрольной группе до 0,8 у больных ММ в сочетании с РЭ.

Выводы:

1. Содержание МДА в ЭС пациенток контрольных групп репродуктивного и пременопаузального возрастов не зависело от фазы менструального цикла. Рост уровня МДА отмечен по мере нарастания тяжести патологии мио-эндометрия: у больных ММ с нормальным строением эндометрия он был равен $0,4 \pm 0,05$ нмоль, при ММ в сочетании с ГПЭ увеличился до $1,7 \pm 0,23$ нмоль, достигал наибольшего значения $3,0 \pm 0,16$ нмоль и $3,5 \pm 0,15$ нмоль, соответственно, (p < 0,05) у пациенток с АГЭ и РЭ. Диагностическое значение уровня МДА в сыворотке крови больных с рассматриваемой патологией было менее информативным.

2. У пациенток контрольных групп репродуктивного и пременопаузального возрастов уровень КГБ в ЭС незначительно нарастал в фазе десквамации $1,2 \pm 0,29$ нмоль/мг (p < 0,05). Содержание КГБ в ЭС увеличивалось по мере нарастания тяжести патологии мио-эндометрия: в контрольной группе показатель соответствовал $1,0 \pm 0,16$ нмоль/мг, максимальный уровень отмечен в группе пациенток ММ в сочетании с РЭ – $23,8 \pm 3,96$ нмоль/мг.

3. Для повышения точности оценки состояния Э у больных ММ традиционное цитологическое исследование аспирата (смыва) из полости матки следует дополнять структурным анализом ЭС (или МВ), позволяющим выявить патогномичные признаки нарастания тяжести патологии Э – увеличение площади трехлучевых трещин на поверхности исследуемых фаций.

Список литературы

1. Вихляева, Е. М. Лейомиомы матки : руководство по диагностике и лечению / Е. М. Вихляева. – М. : МЕДпресс-информ, 2004. – 399 с.
2. Дубинина, Е. Е. Окислительная модификация белков сыворотки крови человека. Методы ее определения / Е. Е. Дубинина, С. О. Бурмистров, Д. А. Ходов, И. Г. Поротов // Вопросы медицинской химии. – 1995. – Т. 41, № 1. – С. 24–26.
3. Кашулина, А. П. Особенности свободнорадикальных процессов при первично-множественных злокачественных заболеваниях у людей / А. П. Кашулина // Медицинская консультация. – 2000. – № 3. – С. 4–7.
4. Новикова, Е. Г. Предрак и начальный рак эндометрия у женщин репродуктивного возраста / Е. Г. Новикова, О. В. Чулкова. – М. : МИА, 2005. – 136 с.
5. Павлюченко, И. И. Способ диагностики эндогенной интоксикации при абдоминальной патологии / И. И. Павлюченко, Ю. В. Дынько, С. Н. Патемин и др. // Вестник интенсивной терапии. – 2005. – № 5–6, разд. 4. – С. 164–165.
6. Потехина, Ю. П. Значение морфологической картины биологических жидкостей в диагностике и контроле эффективности лечения некоторых распространенных заболеваний у лиц пожилого и старческого возраста : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Ю. П. Потехина. – М., 2004. – 40 с.

7. Серов, В. Н. Современные подходы к лечению воспалительных заболеваний женских половых органов : методические материалы / В. Н. Серов, А. Л. Тихомиров, Д. М. Лубнин. – М. : Московский государственный медико-стоматологический университет, 2003. – 24 с.
8. Шабалин, В. Н. Морфология биологических жидкостей человека / В. Н. Шабалин, С. Н. Шатохина. – М. : Хризостом, 2001. – 304 с.
9. Шварев, Е. Г. Опухолевые маркеры в диагностике и оценке эффективности гормонотерапии рака эндометрия : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Е. Г. Шварев. – СПб., 1993. – 34 с.
10. Штода, А. А. Состояние реакций перекисного окисления липидов и глутатионовой редокс-системы при доброкачественных и злокачественных гиперпластических процессах эндометрия : автореф. дис. ... канд. мед. наук / А. А. Штода. – М., 2005. – 24 с.
11. Фролова, М. Ю. Возможности метода определения карбонильных групп белков сыворотки крови для оценки состояния «окислительного стресса» в клинической практике : автореф. дис. ... канд. мед. наук / М. Ю. Фролова. – СПб., 2003. – 24 с.
12. Halliwell, B. Free Radicals in Biology and Medicine / B. Halliwell, J. M. C. Gutteridge. – 4th ed. – Oxford : Oxford University Press, 2007. – 851 p.

Дикарева Людмила Васильевна, доктор медицинских наук, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии педиатрического факультета, ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 26-01-41, e-mail: dikarevalv@mail.ru.

Шварев Евгений Григорьевич, доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета, ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 26-01-41, e-mail: geshvarev09@rambler.ru

Стрельчонок Валентина Федоровна, заведующая консультативно-диагностическим отделением областного перинатального центра, ГБУЗ АО «Александро-Мариинская областная клиническая больница», 414056, г. Астрахань, ул. Татищева, д. 2, тел.: (8512) 26-01-42, e-mail: valentinastrelchonok@rambler.ru.

Ромахова Татьяна Владимировна, ассистент кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета, ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 26-01-41, e-mail: Tatiana.romakhova@bayer.ru.

УДК 616-053.32-003.

© Л.Е. Егорская, А.В. Прахов, 2013

Л.Е. Егорская¹, А.В. Прахов²

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ВНУТРИСЕРДЕЧНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ У НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ С ТЯЖЕЛЫМ ПЕРИНАТАЛЬНЫМ ПОРАЖЕНИЕМ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ И РЕСПИРАТОРНЫМ ДИСТРЕСС-СИНДРОМОМ

¹ГБУЗ НО «Детская городская клиническая больница № 1 Приокского района г. Нижнего Новгорода»
г. Нижний Новгород

²Военно-медицинский институт ФСБ Российской Федерации, г. Нижний Новгород

Представлены данные о состоянии внутрисердечной гемодинамики у новорожденных детей с тяжелым перинатальным гипоксически-ишемическим поражением центральной нервной системы в сочетании с респираторным дистресс-синдромом в зависимости от степени недоношенности. Выявлены достоверные различия основных показателей внутрисердечной гемодинамики у детей с умеренной и глубокой степенью недоношенности в различные периоды первого месяца жизни.

Ключевые слова: *внутрисердечная гемодинамика, недоношенные новорожденные дети, перинатальное поражение центральной нервной системы, респираторный дистресс-синдром.*