

© М. А. Костина, Ю. В. Раскуратов,
Г. М. Зубарева

Тверская государственная медицинская
академия, Тверь

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МЕТОДА ИНФРАКРАСНОЙ СПЕКТРОМЕТРИИ С ЦЕЛЬЮ КОНТРОЛЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ ГОРМОНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ВНУТРЕННЕГО ЭНДОМЕТРИОЗА (АДЕНОМИОЗА)

УДК: 618.145-007.415-085.357.06-07

■ Целью данной работы является осуществление контроля за проводимой терапией внутреннего эндометриоза путем регистрации спектральной информации сыворотки крови. В исследование отбирались больные с аденомиозом, подтвержденным ультразвуковым, гистероскопическим и гистологическим методами диагностики. Методом инфракрасной спектроскопии сыворотки крови наравне с общепризнанными клиническими методами до и после гормонального лечения эстроген-гестагенным препаратом, содержащим прогестаген — диеногест («Жанин») по схеме контрацепции в течение двенадцати месяцев определяли показатели пропускания и их дисперсии. В ходе исследования были выявлены диагностически значимые показатели для оценки качества проводимой терапии.

■ **Ключевые слова:** внутренний эндометриоз; инфракрасная спектроскопия; показатели пропускания; дисперсии; диеногест.

Введение

В настоящее время генитальный эндометриоз в структуре гинекологической заболеваемости составляет 15–50 % среди женщин репродуктивного возраста, одной из наиболее часто встречающихся форм является эндометриозное поражение тела матки (аденомиоз) [4, 7]. Основным клиническим проявлением заболевания является болевой синдром с тенденцией к хронизации процесса, что влечет за собой нарушение психоэмоционального состояния, дисфункцию вегетативной нервной системы, изменение поведения, что весьма ощутимо влияет на качество жизни женщин. Меноррагия встречается у 50–98 % больных, протекает по типу гиперполименореи, при длительном течении и отсутствии специфической терапии приводит к анемии. Терапия включает в себя в первую очередь назначение гормональных препаратов [14, 17]. При использовании эстроген-гестагенных препаратов клиническое улучшение наблюдается в 36–93 % случаев [3]. В исследованиях последних лет появились сведения о выраженном лечебном и профилактическом действии низкодозированного контрацептива, содержащего 0,03 мг этинилэстрадиола и 2 мг диеногеста («Жанин») с выраженной прогестагенной активностью и не имеющего андрогенного, эстрогенного, антиэстрогенного и кортикоподобного действия [1, 6, 11, 12]. Эффективность лечения аденомиоза диеногестом сравнима с эффективностью терапии декапептилом уже через 6 месяцев приема, также отмечено, что диеногест представляет собой новую терапевтическую альтернативу аналогам агонистов гонадолиберина ввиду лучшей его переносимости [15].

Цель исследования

Целью исследования явилось осуществление контроля за проводимой терапией внутреннего эндометриоза комбинированным оральным контрацептивом «Жанин» путем регистрации спектральной информации сыворотки крови.

Материалы и методы исследования

Всего было обследовано 90 женщин в возрасте 25–40 лет, из них первую группу составили 60 пациенток (средний возраст $31,8 \pm 4,2$ лет) с установленным диагнозом внутренний эндометриоз: обследование проводилось до гормональной терапии (1а группа) и после (1б группа). Вторую — 30 практически здоровых женщин (средний возраст $27,4 \pm 3,2$ лет), не имеющих на период обследования гинекологической патологии. В группе больных Жанин назначался по 1 таблетке 1 раз в день с 1 дня менструации по схеме контрацепции с семидневным перерывом в течение двенадцати месяцев.

Таблица 1

Характеристика поглощения инфракрасного излучения основными компонентами крови в отдельных диапазонах спектра [13]

№ канала	Диапазон ИК-спектра, см ⁻¹	Характер связи	Вещество
1	3500–3100	O–H	Вода
2	3085–2732	C–H метиленовых и метиловых групп	Все биологические компоненты тканей
3	2120–1880	Нет интенсивных характеристических полос поглощения, присущих основным химическим компонентам тканей; показатели диапазона отражают суммарный эффект полос поглощения малой интенсивности различных функциональных групп.	
4	1831–1623	C=O сложноэфирных групп	ФЛ, ТГ, эфиры ХС
5	1729–1533	C=O и N–H амидных групп, H–O–H	Белки, вода
6	1543–1396	C–H метиленовых и метиловых групп	Все биологические компоненты тканей
7	1470–1330	C=O ионизированных карбоксильных групп	Липиды
8	1170–1057	P–O–C, C–O–C	ФЛ
9	1087–963	P–OC, P–OH	ФЛ

Обследование пациенток осуществлялось с использованием анкетно-опросного метода, включающего в себя сбор жалоб и анамнеза, всем женщинам проводился клинический, биохимический анализы крови, исследование инфракрасного спектра сыворотки крови, ультразвуковое сканирование органов малого таза. При подозрении на патологию матки производилась гистероскопия в первую фазу менструального цикла (после менструации), гистологическое исследование после раздельного диагностического выскабливания.

Для исследования инфракрасного спектра (ИКС) сыворотки крови нами был применен девятиканальный анализатор — аппаратно-программный комплекс «Икар» (сертификат № 5745 от 20.11.98 г., патент на изобретение № 2137126 от 10.09.99 г.), позволяющий регистрировать изменения структурного состояния биологической жидкости. Разработанная технология использования ряда параметров динамики показателей инфракрасного спектра сыворотки крови является универсальной, так как позволяет проводить раннюю диагностику и прогнозирование различных заболеваний на основании оценки суммарного эффекта влияния разнообразных компонентов исследуемых систем на состояние водной основы [8, 9, 10]. Для измерения показателей пропускания в инфракрасной области были выбраны диапазоны ИК-спектра, соответствующие функциональным группам основных компонентов органических веществ сыворотки крови [2, 5]. Анализ показателей пропускания производился по 9 диапазонам, охватывающим диапазоны длин волн от 3500 до 963 см⁻¹ (табл. 1).

Достоверность различий между группами определялась с помощью критериев Стьюдента и Фишера, а также расчета доверительного интервала используемых выборок.

Математическую обработку данных аппаратно-программного комплекса «ИКАР» проводили специализированным программным обеспечением, разработанным для этих целей на базе операционной системы Windows XP в вычислительной среде системы MATLAB 6.5 фирмы Math Works Inc (лицензия № 146229).

Результаты исследования и их обсуждение

В ходе обследования выявлено, что женщины с избыточной массой тела (ИМТ=26–30) в 2,2 раза чаще встречались среди больных первой группы: 36,7 и 16,7% соответственно. Наследственная отягощенность у женщин с аденомиозом отмечалась преимущественно наличием доброкачественных заболеваний гениталий (36,7%), доброкачественных экстрагенитальных опухолей (25%) и патологии щитовидной железы (11,7%) у близких родственников. В группе контроля наследственность в 76,7% была не отягощена. При изучении соматического анамнеза на первом месте в первой группе были отмечены детские инфекции — в 80% случаях, в то время как здоровые женщины переболели ими в 33,3%. В группе больных у 31,7% имелись заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) в стадии ремиссии и в 25% патология сердечно-сосудистой системы. Среди здоровых лишь у 3,3% имели место заболевания ЖКТ и мочевыделительной системы. Анализ акушерско-гинекологического анамнеза показал, что у женщин с аденомиозом средний возраст менархе преимущественно 12–14 лет (75%), в группе контроля в 91,8% — 12–13, что является нормой. Регулярность менструаций отмечалась в 91,4% в первой группе и в 100% во второй. Средняя продолжительность менструального кровотечения у больных в сред-

Таблица 2

Анализ жалоб больных с «чистой» формой аденомиоза до и после лечения (%)

Предъявляемые жалобы	Группа 1а		Группа 1б	
	n	% ±	n	% ±
Межменструальные кровянистые выделения (до, после менструациями)	24	40	4	6,7
Дисменорея	34	56,7	3	5
Диспареуния	22	36,7	6	10
Меноррагия	25	41,7	—	—
Метроррагия	12	20	—	—
Нарушение функций соседних органов	2	3,5	—	—

нем составила $6,9 \pm 1,9$ дня при длительности менструального цикла $26,2 \pm 1,5$ дня. У здоровых женщин длительность кровотечения составила $4,4 \pm 2,1$ при цикле $29,3 \pm 1,8$ дней. При сборе акушерского анамнеза выявлено, что жалобы на бесплодие в анамнезе и в настоящее время предъявляют 18,4% обследуемых больных, искусственные и самопроизвольные аборт имели соответственно 87,5 и 48,8% пациенток с внутренним эндометриозом. В группе здоровых медицинское прерывание беременности было у 26,7% обследуемых. Из гинекологических заболеваний в анамнезе псевдоэрозии шейки матки встречались в 46,7% случаев в первой группе и у 10% в контрольной. На втором месте отмечены инфекции, передающиеся половым путем в 41,7% в группе больных и в 5% у здоровых. На воспалительные заболевания органов малого таза и доброкачественные заболевания матки указывали только женщины первой группы (36,7 и 27%, соответственно).

Наиболее часто встречаемые жалобы у женщин с аденомиозом — нарушение менструального цикла, заключающееся в появлении до-, пост- и межменструальных мажущих кровянистых выделений (40%), и дисменорея (56,7%) (табл. 2). При бимануальном осмотре в первую фазу менструального цикла у большей части больных отмечалось увеличение матки в среднем до $7 \pm 0,9$ недель беременности, болезненность, чувствительность при осмотре была 45,3% больных, неоднородная консистенция наблюдалась в 36,8% случаев. В группе контроля данной патологии не наблюдалось. При ультразвуковом сканировании на 5–7-й дни менструального цикла у женщин с внутренним эндометриозом наиболее часто определяемыми признаками были «ячеистая» структура миометрия (88,3%), шаровидная форма тела матки (76,7%), преимущественно за счет передне-заднего размера, зоны повышенной эхогенности с четкими неровными контурами с анэхогенными включениями в миометрии (65%), асимметрия стенок матки встречалась в

большей части случаев (56,7%). При наличии соответствующих жалоб, данных гинекологического осмотра и ультразвукового сканирования больным проводилась гистероскопия, с помощью которой у 75% пациенток визуализировались темно-красные, темно-синюшные устья эндометриальных ходов. Ретроспективно, по данным гистологического исследования материала, полученного путем диагностического выскабливания, у 15% диагностирована железистая гиперплазия, у 18,3% — полипы эндометрия. При проведении всем больным клинического анализа крови до проводимой гормонотерапии, нами было выявлено 20,4% анемизированных женщин.

После проведения пациенткам в течение двенадцати месяцев курса гормональной терапии по схеме контрацепции комбинированным оральным контрацептивом «Жанин» больные отмечали значительное улучшение самочувствия (табл. 2). Межменструальные кровянистые выделения к третьему месяцу приема препарата прекратились у 73% больных, к году — у 83%, дисменорея отсутствовала у 68% женщин через 3 месяца после начала приема препарата и у 91% через год приема, отсутствие диспареунии на фоне лечения отметили 65% женщин через 3 месяца и 73% спустя 12 месяцев.

Переносимость проводимого лечения у большинства больных была удовлетворительной. Побочные эффекты отмечались у 7 человек (11,7%). Из них межменструальные кровянистые выделения в течение первых трех месяцев отмечали 27,7%, но при этом они были более скудные чем обычно, к 12-му месяцу лечения данных жалоб пациентки не предъявляли. Диспептические расстройства отмечали 5% исследуемых в течение первых 2–3 месяцев приема препарата, которые нивелировались в течение года. На эмоциональную лабильность жаловались 8,3%, на снижение либидо — 3,3% в течение первых трех-четырех месяцев терапии, однако ни у одной пациентки это не явилось причиной отказа от приема препарата в течение года. При клиническом анали-

зе крови показатели гемоглобина были в норме у всех пациенток уже к 6-му месяцу проводимого гормонального лечения.

При анализе данных УЗИ на 5–7-й дни менструального цикла у обследованных с аденомиозом эффективность лечения преимущественно оценивалась по уменьшению размеров и числа эндометриoidных гетеротопий, а также по относительному изменению переднезаднего размера матки (ПЗРМ) — коэффициенту эффективности лечения [4]:

$$W = \frac{\text{ПЗРМ (до лечения)} - \text{ПЗРМ (после лечения)}}{\text{ПЗРМ (до лечения)}} \times 100\%$$

где W — коэффициент эффективности лечения.

Распределение пациенток происходило по качеству лечения. Качество лечения росло с увеличением относительного изменения ПЗРМ (рис. 1).

Было выявлено достоверное уменьшение переднезаднего размера матки ($p < 0,05$) до и после лечения.

При анализе показателей ИК-спектра сыворотки крови у женщин с аденомиозом к окончанию годового курса гормонотерапии в сравнении с значениями до лечения данных пациенток нами были выявлены достоверные отличия ($p < 0,05$) в диапазонах $3500\text{--}3100\text{ см}^{-1}$, характерных для связей О–Н (вода), и $1729\text{--}1533\text{ см}^{-1}$ — для связей С=О и N–Н амидных групп, Н–О–Н (белки, вода). При сравнении значений обеих групп с контролем были получены достоверные отличия практически по всем девяти диапазонам, за исключением диапазона $3500\text{--}3100\text{ см}^{-1}$ в первой группе (табл. 3).

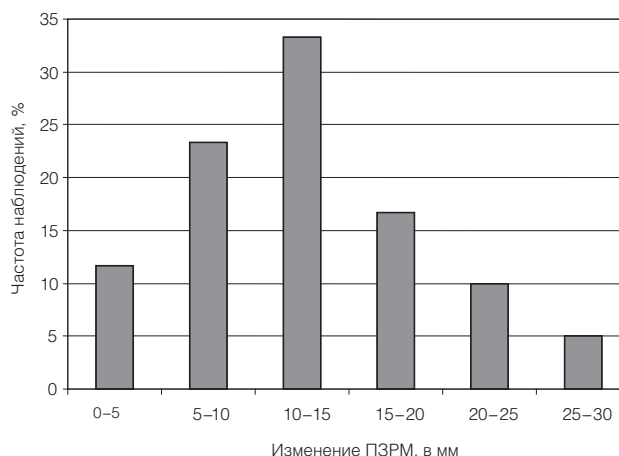


Рис. 1. Относительное изменение ПЗРМ при аденомиозе в процессе лечения

Таким образом, сравнительный анализ показателей пропускания исследуемых групп позволяет считать максимально информативными интервалы $3500\text{--}3100$ и $1729\text{--}1533\text{ см}^{-1}$.

На следующем этапе исследования было проведено сравнение дисперсий показателей пропускания ИКС сыворотки крови у обследуемых групп женщин.

При сравнении показателей дисперсий у больных до лечения и после было установлено, что для второй группы минимальные значения определяемых величин были также зафиксированы в $3500\text{--}3100$ и $1729\text{--}1533\text{ см}^{-1}$ интервалах, а максимальные величины дисперсии определены в диапазонах $1470\text{--}1330\text{ см}^{-1}$ и $1543\text{--}1396\text{ см}^{-1}$, присутствующих С–Н метиловым и метиленовым группам, имеющимся во всех биологических компонентах тканей. Из представленных ниже результатов

Таблица 3

Показатели пропускания ИК-излучения сыворотки крови

Области ИК-спектра (см^{-1})	1а группа	1б группа	2 группа
3500–3100	$0,93294 \pm 0,0352$	$0,79742^*, ** \pm 0,0332$	$1,2931 \pm 0,04059$
3085–2732	$50,68132^{**} \pm 0,1964$	$50,24745^{**} \pm 0,3056$	$40,9310 \pm 1,1309$
2120–1880	$73,75059^{**} \pm 0,2143$	$73,09979^{**} \pm 0,2995$	$69,1034 \pm 1,6755$
1831–1623	$46,87840^{**} \pm 0,1684$	$46,72854^{**} \pm 0,2556$	$64,4931 \pm 1,3759$
1729–1533	$11,63299^{**} \pm 0,1027$	$12,03992^*, ** \pm 0,1655$	$16,5276 \pm 0,7341$
1543–1396	$43,36469^{**} \pm 0,2039$	$43,73838^{**} \pm 0,3378$	$27,1034 \pm 1,2179$
1470–1330	$45,74838^{**} \pm 0,2068$	$46,01891^{**} \pm 0,3384$	$32,5276 \pm 0,9055$
1170–1057	$45,49870^{**} \pm 0,1981$	$45,05248^{**} \pm 0,2989$	$34,5724 \pm 1,0431$
1087–963	$42,39762^{**} \pm 0,1858$	$42,44501^{**} \pm 0,2846$	$31,5690 \pm 1,2658$

Примечание:

1а группа — больные с внутренним эндометриозом до консервативного лечения;

1б группа — больные с внутренним эндометриозом после 12 месяцев гормональной терапии;

2 группа — контроль (практически здоровые женщины).

* — $p < 0,05$ при сравнении с первой группой;

** — $p < 0,05$ при сравнении с группой контроля.

Таблица 4

Дисперсии показателей пропускания инфракрасного излучения сыворотки крови

Области ИК-спектра (см ⁻¹)	1а группа	1б группа	2 группа
3500–3100	1,513485±0,0689	1,2581**±0,0651	1,6514±1,2851
3085–2732	8,450166*±0,3849	11,56848**±0,5990	12,8172±3,5801
2120–1880	9,222479*±0,4200	11,33694*,**±0,5870	28,1332±5,3041
1831–1623	7,249046*±0,3302	9,67694*,**±0,5010	18,9707±4,3555
1729–1533	4,419609±0,2013	6,2649**±0,3244	5,4014±2,3241
1543–1396	8,773353*±0,3996	12,78912**±0,6622	14,8646±3,8555
1470–1330	8,899577±0,4053	12,8119*,**±0,6634	8,2164±2,8664
1170–1057	8,524642±0,3883	11,31513**±0,5859	10,9042±3,3022
1087–963	7,997322*±0,3642	10,77369*,**±0,5578	16,0579±4,0072

1а группа — больные до консервативного лечения;
1б группа — больные после 12 месяцев гормонального лечения;
2 группа — контроль (практически здоровые женщины).
* — $p < 0,05$ при сравнении с контрольной группой;
** — $p < 0,05$ при сравнении с первой группой

определено, что осуществляемое лечение приводит к увеличению дисперсий показателей пропускания почти во всех исследуемых интервалах за исключением 3500–3100 см⁻¹ (табл. 4). При анализе значений дисперсий 1б группы с контролем достоверная разница была получена в диапазонах 2120–1623 см⁻¹, 1470–1330 см⁻¹, 1087–963 см⁻¹.

Представленные результаты показывают, что осуществляемое лечение приводит к увеличению дисперсий во всех исследуемых диапазонах, при этом следует отметить, что по 7 диапазонам из 9, включая наиболее информативные 2120–1623 см⁻¹ и 1087–963 см⁻¹, показатели приближаются к значениям группы контроля, что, вероятнее всего, свидетельствует о нормализации биохимических процессов в организме.

Выводы

1. Прием комбинированного орального контрацептива «Жанин», содержащего гестоген диеногест, по стандартной схеме контрацепции в течение 12 месяцев позволяет значительно улучшить самочувствие и клинические показатели у больных с аденомиозом.
2. Для осуществления контроля за эффективностью проводимого лечения наравне с общепризнанными методами диагностики может использоваться метод инфракрасной спектроскопии, позволяющий в течение 30 секунд с минимальными материальными затратами, определить достоверные отличия показателей пропускания инфракрасного излучения в интервалах 3500–3100 см⁻¹ и 1729–1533 см⁻¹, а также дисперсии показателей пропускания в диапазонах 2120–1623 см⁻¹ и 1087–963 см⁻¹ до и после терапии.

Литература

1. Андреева Е. Н. Контрацепция у больных эндометриозом // Трудный пациент. — 2006. — Т. 4, № 2. — С. 3–7.
2. Байерман К. Определение следовых количеств органических веществ. — М.: Мир, 1987. — 462 с.
3. Баскаков В. П., Цвелев Ю. В., Кира Е. Ф. Эндометриозная болезнь. — СПб.: Изд-во Н-Л, 2002. — 448 с.
4. Борисенко Н. В. Клинико-биохимические показатели при лечении эндометриоза (аденомиоза и эндометриоза яичников): дис. ... канд. мед. наук. — Тверь, 2002. — 130 с.
5. Гамалей И. А., Каулин А. Б., Трошин А. С. Свойства клеточной воды // Цитология. — 1977. — Т. XIX, № 12. — С. 1309–1326.
6. Гордеева Г. Д. Применение низкодозированного орального контрацептива Жанин в клиническом лечении эндометриоза // Новости мед. — 2005. — Т. 2, № 19. — С. 74–78.
7. Дамиров М. М. Аденомиоз: клиника, диагностика и лечение. — М., 2002. — 294 с.
8. Зубарева Г. М. Анализ состояния биологических систем с помощью ИК-спектроскопии: автореф. дис. ... д-ра. биол. наук. — М., 2005. — 44 с.
9. Использование ИК-спектроскопии в медицине, экологии и фармации / ред. А. В. Каргаполов. — Тверь: Триада, 2003. — 216 с.
10. Каргаполов А. В., Зубарева Г. М. Новые подходы к определению целостного состояния биологически активных систем. — Тверь, 2006. — 184 с.
11. Прилепская В. Н. Эндометриоз и контрацептивные гормоны: возможности и перспективы // Трудный пациент. — 2007. — Т. 5, № 1. — С. 5–9.
12. Тихомиров А. Л., Олейник Ч. Г. Возможности использования комбинированных оральных контрацептивов в пролонгированном режиме // Гинекология. — 2007. — Т. 9, № 3. — С. 25–28.
13. Флеров М. А. ИК-спектроскопия фосфолипидов мозга // Вопр. мед. химии. — 1975. — Вып. 2. — С. 211–216.

14. Barlow D. H., Kennedy S. H. Endometriosis / ed. by R. W. Show. — N.-Y., 1989. — P. 1–11.
15. Dienogest is as effective as triptorelin in the treatment of endometriosis after laparoscopic surgery: results of a prospective, multicenter, randomized study / Cosson M. [et al.] // Fertil. Steril. — 2002. — Vol. 77, N 4. — P. 684–692.
16. Morre C., Kohler G., Muller A. The treatment of endometriosis with dienogest // Drug Today. — 1999. — Vol. 35. — P. 41–52.
17. Sternbach R. A. Chronic pain as disease entity // Triangle. — 1981. — Vol. 20, № 1. — P. 27–33.

Статья представлена М. И. Ярмолинской,
ГУ НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта,
Санкт-Петербург

USE OF A METHOD OF INFRA-RED SPECTROMETRY FOR THE PURPOSE OF THE CONTROL OF EFFICIENCY OF HORMONAL THERAPY OF AN INTERNAL ENDOMETRIOSIS (ADENOMYOS)

Kostina M. A., Raskuratov J. V., Zubareva G. M.

■ **Summary:** The purpose of the given work was control of spent therapy of an internal endometriosis by registration of the spectral information of whey of blood. In research patients with adenomyos, confirmed ultrasonic, hysteroscopic and histologic diagnostics methods were selected. A method of infra-red spectrometry of whey of blood on a level with the conventional clinical methods before hormonal treatment the estrogen-gestagenic a preparation containing progestagen («JEANINE») — dienogest under the scheme of contraception within twelve months was defined by indicators of passing and their dispersions. During research have been revealed significant indicators for an estimation of quality of spent therapy.

■ **Key words:** internal endometriosis; infra-red spectrometry; indicators of passing; dispersions; dienogest.

■ Адреса авторов для переписки

Костина Марина Анатольевна — аспирант кафедры акушерства и гинекологии Тверской государственной медицинской академии (ТГМА), врач акушер-гинеколог ФГУ «Поликлиника № 5 ФСБ России», г. Москва. 170100, г. Тверь, ул. Советская, дом 4
E-mail: KostinaM@yandex.ru

Раскуратов Юрий Васильевич — профессор, д. м. н., заведующий кафедрой акушерства и гинекологии ТГМА.
170100, г. Тверь, ул. Советская, дом 4.
E-mail: yraskuratov@yandex.ru

Зубарева Галина Мефодьевна — профессор, д. б. н., заведующая кафедрой общей и биорганической химии ТГМА.
170100, г. Тверь, ул. Советская, дом 4.
E-mail: gmzubareva@yandex.ru

Kostina Marina Anatolevna — the post-graduate student of chair of obstetrics and gynecology of Tver state medical academy (TSMA), the doctor gynecologist «Polyclinic № 5 FSS of Russia», Moscow.
170100, Tver, street Sovetskaya, 4.

E-mail: KostinaM@yandex.ru

Raskuratov Jury Vasilevich — the professor, d. m. s., managing obstetrics and gynecology TSMA.
170100, Tver, street Sovetskaya, 4.

E-mail: yraskuratov@yandex.ru

Zubareva Galina Mefodievna — the professor, d. b. s., managing chair of general and bioorganic chemistry TSMA.
170100, Tver, street Sovetskaya, 4.
E-mail: gmzubareva@yandex.ru