

© Э. Н. Попов, Т. И. Опарина,
В. М. Прокопенко, М. Г. Степанов

ГУ НИИ акушерства и гинекологии
им. Д. О. Отта СЗО РАМН,
СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова

КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ ГИПЕРПЛАСТИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ МАТКИ

УДК: 618.145-007.415+618.14-006.36]-07

■ **Цель исследования** — изучение значимости нарушений про- и антиоксидантных систем организма в патогенезе гиперпластических процессов матки и обоснование применения препаратов, обладающих антиоксидантной активностью в их комбинированном лечении. Обследовано 25 больных, имеющих сочетанные доброкачественные гиперпластические процессы матки (миома матки, аденомиоз, простая гиперплазия эндометрия) и 45 больных с единичным узлом миомы матки. Показано, что в сыворотке крови пациенток с множественными гиперпластическими процессами, в отличие от больных с миомой матки, заметно снижена активность ферментативного звена антиоксидантной системы — СОД, повышен уровень ПОЛ и содержания нитритов. Также выявлено нарушение физиологического ритма и снижение секреции мелатонина. Послеоперационная коррекция имевшихся расстройств про- и антиоксидантной систем у больных с миомой матки позволила снизить риск рецидива после органосохраняющих операций.

■ **Ключевые слова:** антиоксидантная система; доброкачественные гиперпластические процессы матки.

Значимость проблемы профилактики, диагностики и лечения гиперпластических процессов матки определяется их высоким удельным весом в структуре гинекологической заболеваемости. Частота встречаемости миомы матки у женщин репродуктивного и перименопаузального возраста составила 30–35 %, аденомиоза — 12–25 %, гиперпластических процессов эндометрия — 5–10 % [1, 5, 7, 8]. Сочетания этих патологических состояний встречаются с частотой от 30 до 85 %, что существенно повышает риск неопластической трансформации [2, 5, 7, 8]. Особую актуальность проблема гиперпластических процессов в органах репродуктивной системы приобрела в последнее время, в связи с широким внедрением в повседневную клиническую практику органосохраняющих оперативных вмешательств. Их применение определяет необходимость раннего выявления гиперплазий всех локализаций, прогнозирование риска развития гиперпластических процессов в других органах и рецидивов, определение маркеров, являющихся предикторами развития патологической пролиферации [7, 8, 10].

Нельзя не отметить, что развитие гиперпластических процессов матки часто происходит на фоне наиболее распространенных таких экстрагенитальных заболеваний, как варикозная болезнь, ожирение, заболевания сердечнососудистой системы, желудочно-кишечного тракта, ограничивающих возможность проведения традиционной гормональной терапии [5, 8]. Оптимизация подходов к прогнозированию, диагностике и лечению сочетанных гиперпластических процессов матки связана с поиском общих метаболических реакций, универсальных для развития различных деструктивных и гиперпластических процессов в тканях и возможности влияния на них. К числу таких универсальных процессов, определяющих патогенез пролиферации на тканевом уровне, относятся реакции свободнорадикального окисления (СРО) [2, 3, 4, 10, 12]. Активные формы кислорода, образующиеся в процессе СРО, повреждают нити ДНК и приводят к формированию измененного клона клеток, способных к патологической пролиферации [3, 4, 9, 11]. При этом антиоксидантная защита клетки, представленная ферментами — семейством супероксиддисмутазы (СОД), глутатионпероксидазой (ГП), каталазой, низкомолекулярными антиоксидантами первичной защиты — глутатионом, аскорбиновой кислотой, таурином и другими «ловушками» свободных радикалов оказывается несостоятельной [3, 12]. Один из сильнейших эндогенных антиоксидантов — мелатонин, наиболее важными физиологическими эффектами которого являются — подавление клеточной пролиферации и противоопухолевое действие. Изменения синтеза мелатонина, отмеченные при различных онкологических заболеваниях, в том числе при аденокарцино-

ме эндометрия, возможно, значимы и в патогенезе доброкачественных гиперплазий матки [6].

Цель исследования

Изучение роли нарушений про- и антиоксидантных систем организма в патогенезе гиперпластических процессов матки, обосновании применения препаратов, обладающих антиоксидантной активностью, в их комбинированном лечении.

Материалы и методы

Обследовано 80 женщин. Основную группу составили 25 больных с сочетанными доброкачественными гиперпластическими процессами матки, 45 больных с миомой матки вошли в группу сравнения, в контрольную группу были включены 10 женщин. В группе сравнения 25 пациенткам (группа сравнения 1) проведено хирургическое лечение в объеме миомэктомии, у 20 пациенток (группа сравнения 2) хирургическое лечение дополнено послеоперационным назначением препаратов — Индинол и Эпигаллат компании «Миракс-Фарма». Индинол — фитопрепарат, полученный из растений семейства крестоцветных, содержит высокоочищенный индол-3-карбинол. Эпигаллат содержит эпигаллокатехин-3-галлат — один из катехинов зеленого чая. Препараты применяются для профилактики заболеваний женской репродуктивной системы, в основе развития которых лежат процессы патологической клеточной пролиферации, обладают выраженным антиоксидантным действием. Терапия заключалась в ежедневном приеме сочетания: Индинола по 100 мг — 4 раза в день и Эпигаллата по 300 мг — 4 раза в день, в течение 6 месяцев.

Критерии включения в основную группу: выполненная гистерэктомия, гистологическое подтверждение сочетания заболеваний: миома матки, простая гиперплазия эндометрия и аденомиоз, возраст 19–50 лет, индекс массы тела 18,5–24,9 кг/м² (нормальная масса).

Критерии включения в группу сравнения: выполненная миомэктомия, гистологически подтвержденный диагноз миомы матки, отсутствие гиперпластических процессов эндометрия по данным гистологического исследования, отсутствие ультразвуковых признаков аденомиоза, возраст 19–50 лет, индекс массы тела 18,5–24,9 кг/м² (нормальная масса).

Критерии исключения для основной группы и группы сравнения: подозрение или подтвержденный злокачественный процесс любой локализации, острый воспалительный процесс любой локализации, беременность, гормональная терапия в предшествующие обследованию 6 месяцев, тяжелая соматическая патология: гипертоническая болезнь, сахарный диабет.

Критерии включения в контрольную группу: возраст 19–45 лет, отсутствие клинических и ультразвуковых признаков гиперпластических процессов эндо- и миометрия, отсутствие хронической экстрагенитальной патологии.

Всем обследуемым проведена комплексная оценка состояния про- и антиоксидантной системы: по показателю активности супероксиддисмутазы (СОД), определяемой с применением системы, обеспечивающей восстановление нитросинего тетразолия, по уровню активности глутатион пероксидазы (ГП), определяемой в реакции с гидроперекисью третичного бутила, а также по общей антиокислительной активности (АОА), исследованной хемиллюминиметрическим методом, и по антирадикальной активности (АРА), измеряемой с использованием стабильного радикала 1,1-дифенил-2-пикрилгидразила в сыворотке крови. Также в сыворотке крови определялся уровень ПОЛ хемиллюминиметрическим методом и нитритов с реактивом Грисса [2]. В моче проведено определение 6-сульфатоксимелатонина методом конкурентного иммуноферментного анализа, при этом оценивались общая экскреция мелатонина в дневное и ночное время, часовая экскреция мелатонина в дневное и ночное время, а также соотношение ночной и дневной часовой экскреции.

Математическую обработку результатов проводили с использованием программного обеспечения Microsoft Excel XP, статистическую достоверность полученных результатов определяли по критерию Стьюдента.

Результаты обследования и их обсуждение

Средний возраст пациенток основной группы составил $43,96 \pm 5,27$ лет, группы сравнения $38,4 \pm 6,33$, контрольной группы — $37,4 \pm 4,6$ лет. У всех пациенток основной и контрольной групп были в анамнезе беременности, закончившиеся родами, при этом у каждой пятой женщины в основной группе — двое родов. В группе сравнения 13 женщин были с реализованной репродуктивной функцией, 10 женщины с первичным и 16 с вторичным бесплодием. Из гинекологических заболеваний наиболее часто встречались: хронический сальпингоофорит вне обострения в основной группе 6 случаев и 17 — в группе сравнения, фоновые заболевания шейки матки у 8 больных в основной группе и у 15 — в группе сравнения.

В основной группе заболевания желудочно-кишечного тракта (хронический холецистит, хронический гастродуоденит вне обострения) отмечены у 10 женщин, в группе сравнения — у 19, в контрольной группе — у 4 пациенток.

Длительность заболевания в основной группе колебалась от 1 до 10 лет (в среднем составила

Таблица 1

Показатели антиоксидантной системы в сыворотке крови пациенток с множественными гиперпластическими процессами матки и миомой матки

Показатель	Основная группа (n=25), M±m	Группа сравнения (n=45), M±m	Контрольная группа (n=10), M±m
АРА (мкМ)	11,36±0,36	11,67±0,24*	10,85±0,23*
Нитриты (мкМ)	5,60±0,10*	5,46±0,14	5,30±0,07
СОД (у. е./мгбелка)	0,5±0,01**	0,51±0,04	0,59±0,02
ПОЛ (Отн. ед./мгбелка)	4,6±0,24***	4,13±0,03°	3,70±0,05
АОА (Отн. е.)	0,76±0,02**	0,72±0,04	0,68±0,0,02
ГП (mGSH мин/мг белка)	0,14±0,01	0,10±0,03	0,13±0,01
Примечание: * — p<0,05; ** — p<0,01; *** p<0,001 по сравнению с контрольной группой ° — p<0,05 по сравнению с основной группой			

6,9±3,5 лет). Преобладающими клиническими проявлениями множественных гиперпластических процессов матки у 19 женщин (76%) были обильные и длительные менструации, болевой синдром — у 12 (48%), ациклические кровотечения — у 3 (12%). У каждой пятой пациентки основной группы отмечена железодефицитная анемия, уровень гемоглобина в среднем составил 92,4±7,8 г/л. В группе сравнения продолжительность заболевания колебалась от нескольких месяцев до 12 лет и в среднем составила 7,6±4,9 лет. Более чем в половине случаев у пациенток с миомой матки отмечено бессимптомное течение, при этом показанием к лечению явилось планирование беременности. Среди клинических проявления отмечены длительные и обильные менструации у 17 (37%), болевой синдром у 6 (13%) женщин, ациклические кровотечения — у 3 (6,6%). Железодефицитная анемия отмечена у 16 пациенток группы сравнения, уровень гемоглобина в среднем составил 89,7±9,4 г/л.

Объем матки или миоматозного узла определялся по формуле Nealy G. B.: $V (\text{см}^3) = \pi/6 \times A \times B \times C$, где A — длина, B — толщина, C — ширина матки или миоматозного узла. Размеры матки у женщин с множественными гиперпластическими процессами в среднем составили 178,2±51,4 см³. Увеличение матки у пациенток этой группы было связано с сочетанием миомы и диффузной формой аденомиоза. Преимущественно (более чем в 90%) обнаружены множественные межмышечные миоматозные узлы, объем каждого из которых в среднем составил 1,8±0,5 см³. В группе сравнения средние размеры матки были 327,6±78,3 см³. При наличии множественных узлов размер доминантного узла не превышал 129,6±47,2 см³.

Как видно из данных, представленных в таблице 1, в сыворотке крови пациенток основной группы с множественными гиперпластическими процессами матки была статистически достоверно снижена активность ферментативного звена антиоксидантной системы СОД (p<0,01) в срав-

нении с контрольной группой. Показатели активности СОД у женщин группы сравнения были ниже показателей контрольной группы, но выше, чем в основной группе, однако эти различия не были статистически достоверны. По уровню активности ГП показатели в группах не отличались. Показатели ОАО в сыворотке крови пациентов с множественными гиперпластическими процессами матки статистически достоверно (p<0,01) были выше чем в группе контроля, в группе сравнения не отличались от контрольной группы. АРА в основной и группе сравнения не отличалась от контрольной группы. Указанные изменения показателей антиоксидантной защиты в основной группе сопровождались заметным повышением интегрального показателя ПОЛ по отношению к группе сравнения (p<0,05) и контрольной группе (p<0,001). Кроме того, в сыворотке крови пациенток основной группы (в отличие от группы сравнения) был повышен уровень нитритов (p<0,01) по отношению к контрольной группе.

Кроме того, согласно данным, приведенным в таблице 2, у женщин с множественными гиперпластическими процессами матки обнаружено статистически значимое снижение общей ночной экскреции мелатонина и, соответственно, снижение почасовой ночной экскреции. Отмеченное различие в виде повышения дневной экскреции мелатонина было статистически не значимым. Соотношение между ночной и дневной экскрецией мелатонина было заметно выше в контрольной группе, что свидетельствует о нарушении физиологического ритма продукции мелатонина, развивающееся при множественных гиперплазиях матки.

Таким образом, развитие гиперпластических процессов матки сопровождается выраженными расстройствами всех уровней антиоксидантной защиты.

При наблюдении в течение 12 месяцев за пациентками группы сравнения, получавшими терапию Индинолом и Эпигалатом (20 женщин), ни в одном случае не отмечено рецидивов заболева-

Таблица 2

Показатели секреции мелатонина пациенток с множественными гиперпластическими процессами матки и контрольной группы

Показатель	Основная группа (n=25), M ± m	Контрольная группа (n=10), M ± m
Экскреция мелатонина за ночь, нг	5927 ± 1464**	13393 ± 2344
Экскреция мелатонина за день, нг	2075 ± 403	1723 ± 325
Ночная часовая экскреция, нг/час	756 ± 272**	1673 ± 248
Дневная часовая экскреция, нг/час	140 ± 64	112 ± 25
Коэффициент, ночь/день	5,65 ± 2,98*	14,60 ± 2,72
Примечание: * — p < 0,05; ** — p < 0,01; *** — p < 0,001.		

Таблица 3

Показатели антиоксидантной системы в сыворотке крови пациенток с миомой матки, получавших комбинированное лечение до и после терапии

Показатель	Группа сравнения 2, до лечения (n=20), M ± m	Группа сравнения 2, после лечения (n=20), M ± m
АРА (мкМ)	11,78 ± 0,43	11,88 ± 0,56
Нитриты (мкМ)	5,88 ± 0,26*	5,18 ± 0,22
СОД (у. е./мг белка)	0,5 ± 0,02**	0,61 ± 0,02
ПОЛ (Отн. ед./мг белка)	4,28 ± 0,11*	3,88 ± 0,15
АОА (Отн. ед.)	0,78 ± 0,04	0,73 ± 0,03
ГП (мGSH мин/Мг белка)	0,10 ± 0,01	0,12 ± 0,01
Примечание: * — p < 0,05; ** — p < 0,01; *** — p < 0,001.		

Таблица 4

Показатели антиоксидантной защиты в сыворотке крови пациенток с миомой матки после комбинированного лечения и контрольной группы

Показатель	Группа сравнения 2, после лечения (n=20), M ± m	Контрольная группа (n=10), M ± m
АРА (мкМ)	11,88 ± 0,54	10,85 ± 0,23
Нитриты (мкМ)	5,18 ± 0,25	5,30 ± 0,07
СОД (у. е./мг.белка)	0,61 ± 0,02	0,59 ± 0,02
ПОЛ (Отн. ед./мг.белка)	3,88 ± 0,15	3,70 ± 0,05
АОА (Отн. ед.)	0,73 ± 0,03	0,68 ± 0,02
ГП (мGSH мин/Мг белка)	0,12 ± 0,01	0,13 ± 0,01

ния. У 4 из 25 пациенток, не получавших терапии, в течение 12 месяцев обнаружены клинически не значимые миоматозные узлы, что расценено как рецидив заболевания.

При этом сравнение показателей активности свободнорадикальных процессов и механизмов защиты в группе сравнения 1 и группе сравнения 2 выявило существенные различия (таблица 3).

Согласно полученным данным, после комбинированного лечения отмечены статистически значимые изменения содержания в сыворотке крови нитритов, СОД и интегрального показателя ПОЛ — p < 0,05, p < 0,01 и p < 0,05 соответственно. Сравнение показателей в сыворотке крови пациенток после комбинированного лечения показало отсутствие статистически значимых различий с контрольной группой.

Заключение

Полученные данные свидетельствуют о том, что процессы свободнорадикального окисления играют

важную роль в развитии гиперпластических заболеваний матки. Развитие множественных гиперпластических процессов матки происходит на фоне несостоятельности защитных реакций. Изменения экскреции мелатонина у женщин с множественными доброкачественными гиперпластическими процессами матки сходны с изменениями, описанными при развитии злокачественных опухолей, однако носят менее выраженный характер.

Отмеченная в результате комбинированного лечения миомы нормализация показателей ПОЛ, нитритов и СОД позволяет рекомендовать препараты с антиоксидантной активностью в комбинированной терапии гиперпластических процессов матки, в том числе после органосохраняющих операций на матке для предупреждения рецидива заболевания.

Литература

1. Адамян Л. В., Кулаков В. И., Андреева Е. Н. Эндометриозы. — М.: Медицина, 2006. — 410 с.

2. Арутюнян А. В., Дубинина Е. Е., Зыбина Н. Н. Методы оценки свободнорадикального окисления и антиоксидантной защиты организма. — СПб.: Фолиант, 2000. — 104 с.
3. Бохман Я. В., Рыбин Е. П. Полинеоплазии органов репродуктивной системы. — СПб.: Нева, 2001. — 240 с.
4. Вихляева Е. М. Руководство по диагностике и лечению лейомиомы матки. — М.: Медпресс-информ, 2004. — 399 с.
5. Зыбина Н. Н. Проблемы и перспективы исследования процессов свободнорадикального окисления в клинической практике // Проблемы окружающей среды и природных ресурсов. — 2001. — №7. — С. 24–59.
6. Кветная Т. В., Князькин И. В. Мелатонин: роль и значение в возрастной патологии. — СПб., 2003. — 93 с.
7. Органосберегающее хирургическое лечение доброкачественных заболеваний матки / Стрижаков А. Н. [и др.] // Вopr. гинекологии, акушерства и перинатологии. — 2003. — Т. 2, Т. 3. — С. 5–9.
8. Сидорова И. С., Шецукова Н. А., Закаблуква С. В. Патология эндометрия при наличии миомы матки // Гинекология. — 2000. — Т. 8, № 4.
9. Ashok Agarwal / Role of oxidative stress in endometriosis // Reproductive BioMedicine Online. — 2006. — Vol. 13, N 1. — P. 126–134.
10. Hong-Nerng Ho, Ming-Yih Wu Total antioxidant status and nitric oxide do not increase in peritoneal fluids from women with endometriosis // Human Reproduction. — 1997. — Vol. 12, № 12. — P. 2810–2815.
11. Jackson L. W., Schisterman E. F. Oxidative stress and endometriosis // Human Reproduction. — 2005. — Vol. 20, N 7. — P. 2014–2020.
12. Rosselli M., Keller P. J., Dubey R. K. Role of nitric oxide in the biology, physiology and pathophysiology of reproduction // Human Reproduction Update. — 1998. — Vol. 4, N 1. — P. 3–24.

■ Адреса авторов для переписки

Попов Эдуард Николаевич — д. м. н, доцент.
Санкт-Петербургский Государственный медицинский университет
им. академика И. П. Павлова.
197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6/8.
E-mail: edwardpopov@mail.ru

Прокопенко Валентина Михайловна — с. н. с.
ГУ НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта РАМН.
199034 Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3.
E-mail: vmp47@mail.ru

Опарина Татьяна Ивановна — с. н. с.
ГУ НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта СЗО РАМН.
199034, Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3.
E-mail: oparinat@mail.ru

Степанов Михаил Григорьевич — Ведущий научный сотрудник лаборатории перинатальной биохимии.
ГУ НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта СЗО РАМН.
199034, Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3.
E-mail: ms2027@hotmail.com

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

CLINICO-PATHOGENETIC SUBSTANTIATION OF THE COMBINED TREATMENT OF BENIGN HYPERPLASTIC PROCESSES OF THE UTERUS

Popov E. N., Oparina T. I., Prokopenko V. M.,
Stepanov M. G.

■ **Summary:** The aim of this study was to investigate antioxidant system markers in women with multiply hyperplastic processes of uterus. The study involved 25 patients with different combination of benign hyperplastic processes of the uterus (uterine fibroids, adenomyosis, simple endometrial hyperplasia) and 45 patients with single node of uterine fibroids. Comparisons showed that in the serum of patients with multiple hyperplastic processes activity of antioxidant enzyme systems SOD was significantly decreased, levels of lipid peroxidation and nitrite content was increased in contrast to patients with single uterine myoma. Also these patients showed a violation of the physiological rhythm and decreased secretion of melatonin. The postoperative treatment of the patients with myoma eliminated the pro- and antioxidant balance disorders and reduced the risk of recurrence after organ-preserving surgery by the normalization of the content of nitrites, superoxide dismutase and lipid peroxidation.

■ **Key words:** antioxidant system; benign hyperplastic processes of uterus.

Popov Edward Nikolayevich — medical doctor (MD), specialist, prof. assist.

St.-Petersburg Acad. Pavlov State Medical University.
197022 St.-Petersburg, L. Tolstoy st. 6/8.

E-mail: edwardpopov@mail.ru

Prokopenko Valentina Michailovna — PhD, senior researcher of Perinatal Biochemistry Unit.

D. O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology.
199034 Russia, St. Petersburg, Mendeleyevskaya Line, 3.

E-mail: vmp47@mail.ru

Oparina Tatiana Ivanovna — PhD, senior researcher of Perinatal Biochemistry Unit.

D. O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology, RAMS.
199034 Russia, St. Petersburg, Mendeleyevskaya Line, 3.

E-mail: oparinat@mail.ru

Stepanov Mikhail Grigorievich — Leading Researcher.

Laboratory of Perinatal Biochemistry, D. O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology, RAMS.

199034 Russia, St. Petersburg, Mendeleyevskaya Line, 3.

E-mail: ms2027@hotmail.com