

ОПТИМИЗАЦИЯ ЛЕЧЕНИЯ НАРУЖНОГО ГЕНИТАЛЬНОГО ЭНДОМЕТРИОЗА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ АНТИОКСИДАНТНЫХ СРЕДСТВ

Л.В. Адамян, О.Н. Логинова, М.М. Сонова

Московский государственный медико-стоматологический университет (г. Москва)

Цель исследования — оптимизация лечения наружного генитального эндометриоза путем включения антиоксидантных средств в комплексную терапию заболевания. Обследовано 22 пациентки с наружным генитальным эндометриозом (НГЭ) различной степени активности. Всем больным произведены операции лапароскопическим доступом. Изучены показатели антиоксидантной защиты: отношение концентраций в крови активных форм церулоплазмينا и трансферрина, а также NO-связывающая способность крови, до лечения и после проведенного комплексного лечения наряду с гормональным лечением проводилась терапия антиоксидантными средствами. Выявлено значительное снижение антиоксидантной активности периферической крови и повышение NO-связывающей способности белков крови у пациенток с НГЭ. Применение в комплексной терапии больных НГЭ антиоксидантных и противовоспалительных средств патогенетически обосновано и позволяет улучшить качество жизни женщины, снизить количество рецидивов данного заболевания и повысить процент наступления беременности.

Ключевые слова: эндометриоз, окислительный стресс, антиоксидантная терапия, бесплодие, качество жизни.

Адамян Лейла Владимировна — доктор медицинских наук, академик РАМН, профессор, заведующая кафедрой репродуктивной медицины и хирургии ФПДО МГМСУ, главный внештатный акушер-гинеколог Минздравсоцразвития РФ, контактный телефон: 8 (495) 935-61-05, e-mail: 9356105@mail.ru

Логинова Ольга Николаевна — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры репродуктивной медицины и хирургии ФПДО МГМСУ, e-mail: poddubnay@yandex.ru

Сонова Марина Мусабиевна — доктор медицинских наук, доцент кафедры репродуктивной медицины и хирургии ФПДО МГМСУ, e-mail: sonova@rambler.ru

Эндометриоз является одной из наиболее актуальных проблем современной гинекологии. Частота заболевания у женщин репродуктивного возраста, по данным разных авторов, варьирует в достаточно широких пределах — от 7 до 50 %, причем в последние годы

отмечается неуклонный рост данной патологии. D. Barlow (1996) в своей статье «Происхождение эндометриоза — все еще загадка» отметил, что сущность заболевания выяснена недостаточно, применяемые схемы лечения часто не обеспечивают длительного эффекта, а основной нерешенной проблемой являются рецидивы эндометриоза. Обзор литературы показывает, что не менее чем у 78 % больных, получивших медикаментозную терапию, отмечается персистенция заболевания [6, 10]. Понимание новых механизмов развития эндометриоза может наметить и новые подходы к лечению больных.

В последнее время в литературе появились данные о роли окислительного стресса как одного из основных факторов патогенеза эндометриоза. Понятие «окислительный стресс» впервые ввел Sies в 1991 году. Это состояние, при котором активные кислородные метаболиты (АКМ) оказывают токсическое действие на организм вследствие их повышенного образования или в результате нарушений механизмов антиоксидантной защиты. Рядом ученых выдвинута гипотеза [2, 3, 5, 7], согласно которой усиление роста гетеротопического эндометрия при эндометриозе может быть обусловлено увеличением продуктов пероксидации липидов в перитонеальной жидкости и связанного с этим увеличения количества лейкоцитов в очагах поражения, макрофагальной активацией, а также секрецией моноцито-макрофагальных дериватов цитокинов. Известно также, что нарушение метаболизма железа ассоциировано с генитальным эндометриозом. Отечественные ученые показали [1, 2], что в тканях эндометриоидных гетеротопий (матка, яичники, брюшина) регистрируются центры, представляющие собой кластеры ионов железа (двух- и трехвалентного), присутствие которых нехарактерно для нормальных тканей этих органов; эти центры обладают необычайно высокой термоустойчивостью, что свидетельствует о необратимости биохимических изменений в тканях эндометриоидных гетеротопий [3].

Образование этих кластеров связано с нарушением функций системы трансферрин — пул свободного железа — ферритин, что может свидетельствовать о нарушении транспорта и обмена железа. Хелатные соединения, к которым относятся белки семейства трансферринов, церулоплазмин и др., связывая ионы металлов переменной валентности (Fe^{2+} , Cu^{+} и др.), препятствуют их вовлечению в реакции Фентона с образованием высокореакционных радикалов, представляя собой, тем самым, важный компонент антиоксидантной защиты организма. В присутствии восстановителей из трансферрина высвобождается Fe^{2+} , который окисляется церулоплазмином в Fe^{3+} , и при этом концентрация восстановленного железа определяется соотношением трансферрин/церулоплазмин. При отсутствии соответствующих «мощностей» хелаторов, каковыми являются трансферрин, церулоплазмин, создаются дополнительные условия для поддержания окислительного стресса. Одним из наиболее важных представителей АКМ является оксид азота (NO). По данным зарубежных авторов, у женщин, страдающих эндометриозом, повышен уровень перитонеальных макрофагов, активированных ими NO-синтаз и, следовательно, продукции оксида азота [4, 5, 9].

Экспрессия NO-синтазы (NOS) определяется в течение всего менструального цикла у пациенток с аденомиозом [8]. Оксид азота обладает противоопухолевой, цитотоксической, антимикробной активностью в отношении грибов, бактерий, вирусов, паразитов, опухолевых клеток и даже в отношении собственных клеток и тканей организма. Действие NO на многие ферменты организма опосредовано способностью радикалов взаимодействовать с ионами металлов переменной валентности в активных центрах. Так с железом в составе гемма NO образует комплексы как в восстановленном (Fe^{2+}), так и в окисленной форме (Fe^{3+}). Фактически и связанные с белками, и в свободном виде ионы железа катализируют метаболизм NO в окислы азота, обладающие повреждающим действием, т. е. оксид азота, как и показатели антиоксидантной защиты (ЦП и ТФ), посредством изменения метаболизма железа влияют на важнейшие

ферментативные реакции, происходящие во многих клетках и тканях организма. Причем от их соотношения (баланса) зависит развитие или неразвитие окислительного стресса в организме и, как следствие, патологического процесса — заболевания.

Целью нашего исследования явилась оптимизация лечения наружного генитального эндометриоза путем включения антиоксидантных средств в комплексную терапию наружного генитального эндометриоза (НГЭ).

Нами было обследовано 22 пациентки с НГЭ различной степени активности. Средний возраст больных составил 38 лет ($m = 2$). Контрольную группу составили 20 практически здоровых женщин. Диагноз у всех больных был установлен на основании интраоперационного обследования (лапароскопии), а также подтвержден результатами гистологического исследования. Степень распространенности процесса определяли в баллах по пересмотренной классификации Американского Общества Фертильности (R-AFS) (у 10-ти (45 %) пациенток — эндометриоз I–II степени, у 12-ти (55 %) — эндометриоз III–IV степени). Всем больным по показаниям были произведены операции лапароскопическим доступом. Изучены показатели антиоксидантной защиты: отношение концентраций активных форм церулоплазмينا и трансферрина в крови, а также NO-связывающая способность крови. Данные показатели определялись в крови женщин до лечения и после проведенного комплексного лечения — наряду с гормональным лечением проводилась терапия антиоксидантными средствами. В качестве антиоксидантов нами были использованы следующие препараты — трентал, витамины E и C; лечение данными препаратами проводилось в течение одного месяца. Методом определения явилась ЭПР (электронная парамагнитная резонансная) — спектроскопия плазмы крови в относительных единицах. Статистическая обработка результатов проводилась с помощью программы Statistica-6. Сравнение выборок проводилось по U-критерию Манна-Уитни и T-критерию Вилкоксона.

Полученные результаты и обсуждение. На основании проведенного анализа клинической характеристики больных НГЭ были выявлены следующие особенности. При распределении больных НГЭ по возрасту в зависимости от степени распространенности эндометриоза было отмечено, что более тяжелые формы заболевания (III и IV степени) чаще встречались у пациенток старших возрастных групп. Характерной для больных НГЭ является альгодисменорея (у 50 % пациенток). Отмечено возрастание болезненности и обильности менструаций по мере прогрессирования заболевания, достигающее наиболее высоких значений при III–IV степени распространенности эндометриоза. По поводу бесплодия обследовались 37 % пациенток с НГЭ, причем было выявлено преобладание пациенток с первичным бесплодием (соотношение первичного бесплодия к вторичному составило 3:1, 27 и 10 % соответственно).

Болевой синдром различной степени выраженности отмечался у 50 % больных. Было отмечено, что с возрастанием степени распространенности эндометриоза увеличивается число больных, предъявляющих жалобы на тазовые боли. Однако не было найдено зависимости между увеличением тяжести эндометриоза и интенсивностью болевого синдрома. У пациенток с перитонеальным эндометриозом обращали на себя внимание часто встречающаяся соматическая патология (преимущественно заболевания сердечно-сосудистой системы и желудочно-кишечного тракта), отягощенный аллергологический анамнез (у каждой третьей пациентки с эндометриозом), что может свидетельствовать о дефектах иммунной системы у больных НГЭ. Выявлено, что наиболее часто НГЭ сочетается с воспалительными заболеваниями придатков (63 %) и миомой матки (41 %). У всех пациентов с НГЭ наблюдается в крови повышение концентрации активной формы ЦП и снижение концентрации активной формы ТФ (неспецифическая реакция). Это соотношение в целом в группе больных эндометриозом составило 2,58 усл. ед. ($m =$

0,17) по сравнению с контрольной группой — 1,1 усл. ед. ($m = 0,06$); причем эти различия статистически значимы ($p < 0,001$). При сравнении соотношения ЦП/ТФ в основной группе в зависимости от стадии процесса (между 1–2 и 3–4 ст.) статистически значимых различий не выявлено ($p > 0,05$).

При определении NO-связывающей способности белков крови у больных наружным эндометриозом этот показатель составил 17,5 отн. ед. ($m = 0,9$), в контрольной группе он составил 29,21 ($m = 1,6$) отн. ед. Различия являются статистически достоверными ($U = 0$, $Z = 3,67$ для $p < 0,001$). Зависимость между уровнем изменения NO-связывающей способности крови и стадиями эндометриоза отсутствует ($p > 0,05$).

При оценке эффективности традиционного лечения лекарственными препаратами определено, что гормональная терапия оказывает временный эффект. С целью повышения эффективности терапии генитального эндометриоза в качестве антиоксидантной терапии нами были использованы препараты трентал, витамины Е и С в стандартных дозировках. Антиоксидантная терапия применялась после хирургического лечения (коагуляция очагов эндометриоза, цистэктомия, адгезиолизис и т. д.) в сочетании с агонистами гонадотропин-рилизинг гормона Золадексом. Контрольное изучение антиоксидантного статуса и NO-связывающей способности крови проводилось через 30 дней после окончания антиоксидантной терапии, а затем через 7–9 месяцев со дня оперативного лечения (через 2–3 месяца после завершения курса гормональной терапии).

После комплексного лечения с антиоксидантными препаратами у всех пациенток отмечалось улучшение самочувствия, снижение болевого синдрома, достоверное снижение показателя ЦП/ТФ на 17 % по сравнению с исходными показателями ($p < 0,05$). Показатель NO-связывающей способности крови после проведенного лечения повысился на 26 %, изменения также являются статистически достоверными ($p < 0,05$). Полученные результаты представлены на рис. 1 и 2.

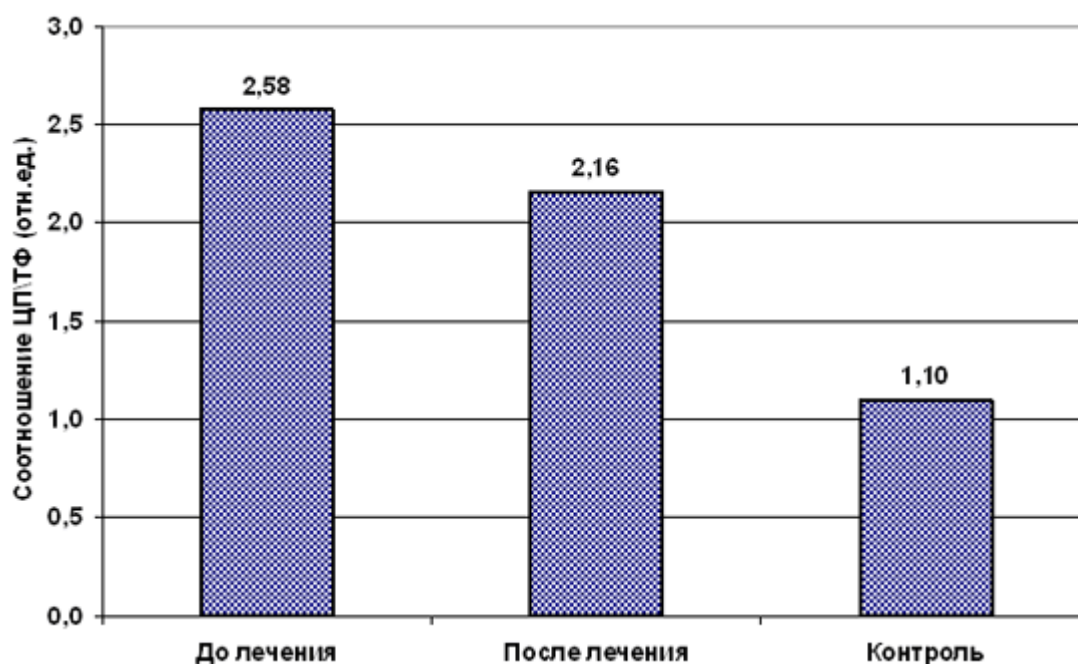


Рис. 1. Соотношение ЦП/ТФ у больных эндометриозом до и после лечения и группы контроля ($p < 0,001$)

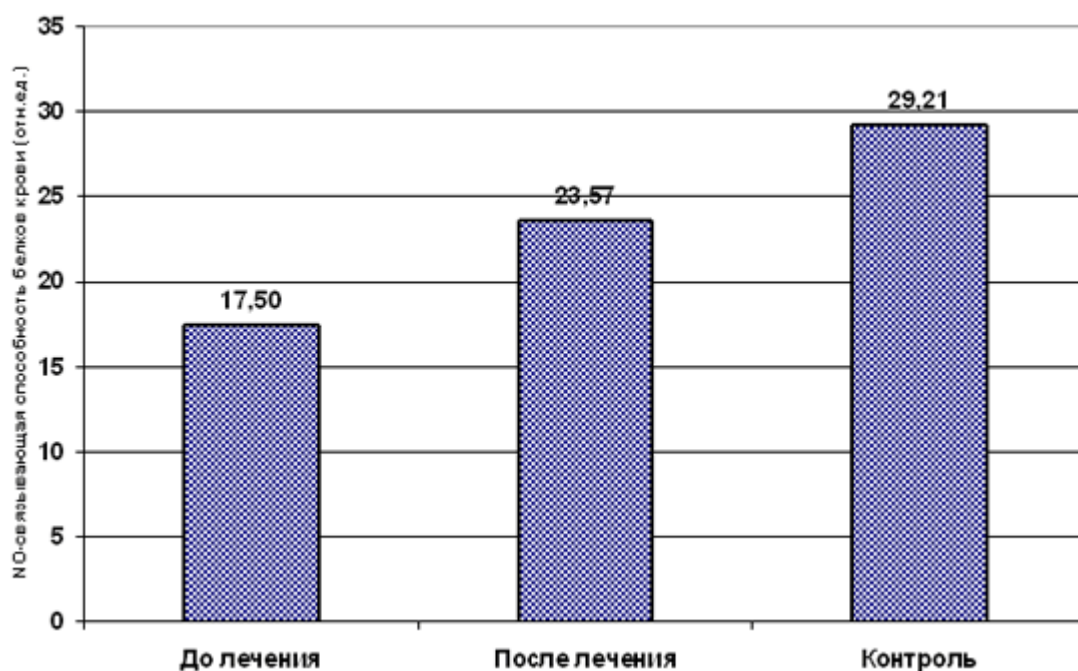


Рис. 2. NO-связывающая способность белков крови у больных эндометриозом до и после лечения и группы контроля ($p < 0,001$)

Полученные данные свидетельствуют о том, что включение антиоксидантных средств в комплексное лечение НГЭ приводило к положительному результату у всех пациенток. Проведенное нами обследование женщин с НГЭ позволяет сделать следующие выводы:

1. У пациенток с НГЭ отмечена высокая частота бесплодия (37 %). Более тяжелые формы НГЭ чаще встречались у больных старших возрастных групп, что, учитывая значительную продолжительность первичного (в среднем 7–9 лет) и вторичного (в среднем 4–6 лет) бесплодия, характеризует эндометриоз как прогрессирующее заболевание.
2. Было выявлено значительное снижение антиоксидантной активности периферической крови и повышение NO-связывающей способности белков крови у пациенток с НГЭ.
3. Выявленные нарушения баланса в системе оксидант/антиоксидант позволили включить в схему лечения эндометриоза патогенетически обоснованно антиоксидантную терапию, после лечения которой у всех пациенток отмечалось достоверное возрастание антиоксидантной активности и снижение NO-связывающей способности белков крови. Применение в комплексной терапии больных НГЭ антиоксидантных и противовоспалительных средств патогенетически обосновано и позволяет улучшить качество жизни женщины, снизить количество рецидивов данного заболевания до 5 % и повысить процент наступления беременности до 57 %.

Список литературы

1. Нарушение связывания железа при эндометриозе / Л. В. Адамян [и др.] // Акушерство и гинекология. — 2003. — С. 24–27.
2. Окислительный стресс. Прооксиданты и антиоксиданты / Е. Б. Менщикова [и др.]. — М. : Фирма «Слово», 2006. — С. 414–431.

3. Посисеева Л. В. Значение оксида азота в патогенезе бесплодия при наружном генитальном эндометриозе / Л. В. Посисеева, А. О. Назарова, С. Б. Назаров // Акушерство и гинекология. — 1999. — № 6. — С. 37–40.
4. Teng C. T. Differential expression and estrogen response of lactoferrin gene in the female reproductive tract of mouse, rat and hamster / C. T. Teng, C. Beard, W. Gladwell // Biology of reproduction. — 2002. — Vol. 67. — P. 1439–1449.
5. Role of oxidative stress in endometriosis / S. Gupta [et al.] // Reproductive BioMedicine Online. — 2006. — Vol. 13 (1). — P. 126–134.
6. Importance of reactive oxygen species in the peritoneal fluid of women with endometriosis or idiopathic infertility / Y. Wang [et al.] // Fertility and Sterility. — 1997. — Vol. 68. — P. 826–830.
7. Murphy A. A. Clinical aspects of endometriosis / A. A. Murphy // Ann. NY Acad. Sci. — 2002. — Vol. 955. — P. 1–10.
8. Oxidative stress and peritoneal endometriosis / A. Van Langendonckt [et al.] // Fertility and Sterility. — 2002. — Vol. 77. — P. 861–870.
9. Increased activation of pelvic macrophages in infertile women with mild endometriosis / J. Halme [et al.] // American Journal of Obstetrics and Gynecology. — 1983. — Vol. 145. — P. 333–337.
10. The presense of endometrial cells in the peritoneal cavity enhances monocyte recruitment and induces inflammatory cytokines in mice : implications for endometriosis / X. Cao [et al.] // Fertility and Sterility. — 2004. — Vol. 82. — P. 999–1007.

Работа выполнена при поддержке Гранта Президента Российской Федерации для государственной поддержки молодых российских ученых – кандидатов наук (Конкурс – МК-3361.2011.7).

OPTIMIZATION OF EXTERNAL GENITAL ENDOMETRIOSIS TREATMENT USING ANTIOXIDATIVE AGENTS

L.V. Adamyan, O.N. Loginova, M.M. Sonova

Moscow state medical stomatological university (Moscow c.)

The objective of research is optimization of external genital endometriosis treatment by including the antioxidatic agents in complex therapy. 22 patients with external genital endometriosis (EGE) of various degree of activity are surveyed. All patients were performed operations by laparoscopic access. Indicators of antioxidative protection are studied: relation of concentration of active forms of hepatocuprein and transferrin in bloods, and also NO-binding ability of blood, antioxidative agent therapy was performed before treatment and after performed complex treatment along with hormonal treatment. Appreciable depression of antioxidative activity of peripheric blood and rising of NO-binding ability of proteins in blood at patients with EGE is revealed. Application in complex therapy of antioxidative and resolvents is pathogenetically proved and allows to improve the life quality at woman with EGE, to reduce the number of recurrence of this disease and to increase percent of pregnancy cases.

Keywords: endometriosis, oxidizing stress, antioxidative therapy, infertility, life quality.

About authors:

Adamyan Leyla Vladimirovna — doctor of medical sciences, academician of the Russian Academy of Medical Science, professor head of genesial medicine and surgery chair of FPGO at MGMSU, the main non-staff accoucheur-gynecologist of Minhealthsocdevelopment, contact phone: 8 (495) 935-61-05, e-mail: 9356105@mail.ru

Loginova Olga Nikolaevna — candidate of medical sciences, assistant of genesial medicine and surgery chair of FPGO at MGMSU, e-mail: poddubnay@yandex.ru

Sonova Marina Musabievna — doctor of medical sciences, assistant professor of genesial medicine and surgery chair of FPGO at MGMSU, e-mail: sonova@rambler.ru

List of the Literature:

1. Disturbance of linkage of iron at endometriosis / L. V. Adamyan [etc.] // Obstetrics and gynecology. — 2003. — P. 24-27.
2. Oxidizing stress. Pro-oxidizers and antioxidants / E. B. Menshchikova [etc.]. — M: Slovo firm, 2006. — P. 414-431.
3. Posiseeva L. V. Value of oxide of nitrogen in sterility pathogenesis at external genital endometriosis / L. V. Posiseev, A. O. Nazarov, S. B. Nazarov // Obstetrics and gynecology. — 1999. — № 6. — P. 37-40.
4. Teng C. T. Differential expression and estrogen response of lactoferrin gene in the female reproductive tract of mouse, rat and hamster / C. T. Teng, C. Beard, W. Gladwell // Biology of reproduction. — 2002. — Vol. 67. — P. 1439–1449.
5. Role of oxidative stress in endometriosis / S. Gupta [et al.] // Reproductive BioMedicine Online. — 2006. — Vol. 13 (1). — P. 126–134.
6. Importance of reactive oxygen species in the peritoneal fluid of women with endometriosis or idiopathic infertility / Y. Wang [et al.] // Fertility and Sterility. — 1997. — Vol. 68. — P. 826–830.
7. Murphy A. A. Clinical aspects of endometriosis / A. A. Murphy // Ann. NY Acad. Sci. — 2002. — Vol. 955. — P. 1–10.
8. Oxidative stress and peritoneal endometriosis / A. Van Langendonck [et al.] // Fertility and Sterility. — 2002. — Vol. 77. — P. 861–870.
9. Increased activation of pelvic macrophages in infertile women with mild endometriosis / J. Halme [et al.] // American Journal of Obstetrics and Gynecology. — 1983. — Vol. 145. — P. 333–337.
10. The presense of endometrial cells in the peritoneal cavity enhances monocyte recruitment and induces inflammatory cytokines in mice : implications for endometriosis / X. Cao [et al.] // Fertility and Sterility. — 2004. — Vol. 82. — P. 999–1007.