

© Коллектив авторов, 2018
УДК 618.145-007.415:615.838.97
DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2018.13009>
ISSN – 2073-8137

ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЦИТОКИНОВОГО СТАТУСА У БОЛЬНЫХ НАРУЖНЫМ ГЕНИТАЛЬНЫМ ЭНДОМЕТРИОЗОМ В РАННЕМ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ ПОД ВОЗДЕЙСТВИЕМ РАДНОТЕРАПИИ И АГОНИСТОВ ГОНАДОЛИБЕРИНА

Н. К. Ахкубекова¹, А. Б. Овсиенко¹, А. Т. Терешин¹, Е. Е. Урвачева¹,
А. Э. Бестаева¹, Л. В. Цаллагова², И. И. Гайдамака³

¹ Пятигорский государственный научно-исследовательский институт курортологии,
Россия

² Северо-Осетинская государственная медицинская академия, Владикавказ, Россия

³ Ставропольский государственный медицинский университет, Россия

DYNAMICS OF THE CYTOKINE STATUS INDICATORS IN PATIENTS WITH EXTERNAL GENITAL ENDOMETRIOSIS IN EARLY POSTOPERATIVE PERIOD UNDER THE INFLUENCE OF RADON THERAPY AND GnRH AGONISTS

Ahkubekova N. K.¹, Ovsienko A. B.¹, Tereshin A. T.¹, Urvacheva E. E.¹,
Bestaeva A. E.¹, Tsallagova L. V.², Gaydamaka I. I.³

¹ Pyatigorsk State Scientific Research Institute of Balneology, Russia

² North Ossetia State Medical Academy, Vladikavkaz, Russia

³ Stavropol State Medical University, Russia

Разработан и патогенетически обоснован метод медицинской реабилитации больных эндометриозными гетеротопиями в яичниках с нарушениями репродуктивной функции в раннем послеоперационном периоде с использованием раднотерапии на фоне медикаментозной терапии агонистами гонадолиберина. Обследованы 80 больных, перенесших лапароскопические операции. Методом случайной выборки пациентки были распределены в две группы. Первая (40 больных, контроль) наблюдалась в амбулаторных условиях и получала декапептил-депо, вторая получала санаторно-курортное лечение в условиях Пятигорской клиники: комплексную раднотерапию, включающую радоновые ванны, гинекологические радоновые орошения и микроклизмы из радоновой воды в сочетании с декапептилом-депо. Комплексное санаторно-курортное и медикаментозное лечение привело к статистически достоверному улучшению общего состояния больных, снижению цитокиновой активности. В целом такое использование лечебных факторов обеспечивает существенный саногенетический эффект.

Ключевые слова: наружный эндометриоз, цитокины, раднотерапия, декапептил-депо

The aim of the study was to develop and pathogenetically explain a method of medical rehabilitation of patients with endometrioid heterotopias in ovaries with impaired reproductive function in the early postoperative period using radon therapy and GnRH agonists. The objects were 80 patients with external endometriosis who underwent laparoscopic surgery. Patients were randomized into two groups. The first group (40 patients, control) was observed in out-patient department and received Dekapeptil-depot, the second – received spa treatment in Pyatigorsk clinic: complex radon treatment (radon baths, radon gynecological irrigation and microclysters of radon water). Complex spa and medical treatment resulted in a statistically significant improvement in the patients' status and a decrease in cytokine activity. In general, the described use of therapeutic factors provides a significant sanogenetic effect

Keywords: external endometriosis, cytokines, radon therapy, Dekapeptil-depot

Наружный генитальный эндометриоз (НГЭ) встречается у 15–20 % женщин репродуктивного возраста и является одной из наиболее частых причин бесплодия (40–60 %) [4, 8, 11]. Это заболевание интерпретируется как эстрогенозависимое, для которого характерным является ин-

фильтративный рост. Недостатки в метаболизме эстрогена обусловлены измененной экспрессией транскрипционных генетических факторов роста и, как следствие, резистентностью к эффекту прогестерона на ткань эндометрия [12]. Функциональный полиморфизм в гене трансформиру-

щего фактора роста- β (ТФР- β) определяется в образцах эндометриоидных поражений. Дисрегуляция в передаче сигнала, посредником которого выступает инсулиноподобный ростовой фактор-1 (ИРФ-1), с одной стороны, а с другой, генетический полиморфизм ТФР- β могут играть у больных эндометриозом роль потенциальных факторов индукции пролиферативной активности поверхностных эпителиальных клеток яичников [5, 8]. Воспаление на месте эндометриоидных гетеротопий вызывает секрецию иммуномодулирующего протеина лактоферрина (ЛФ) и ассоциированных с ним интерлейкинов (ИЛ) 1, 6, 8, фактора некроза опухолей- α (ФНО- α). Нарушения в системе иммунорегуляторных белков и цитокинов влекут за собой невозможность координации деятельности иммунной системы, что ведет к пролиферации и инвазии эндометрия за пределами слизистой оболочки полости матки [1, 12].

При наружном генитальном эндометриозе наличие эндометриоидных кист в яичниках более 1 см [8, 11] является показанием для проведения этапного сочетанного оперативного и консервативного лечения: лапароскопической, коагуляция эндометриоидных гетеротопий, энуклеация кист яичников, и гормональной терапии (комбинированными оральными женскими стероидами, гестагенами). В последние годы благодаря широкому применению эндоскопических методов диагностики и лечения достигнут значительный прогресс в диагностике эндометриоза. Вместе с тем бесплодие и другие клинические проявления эндометриоза отмечаются у 30–40 % женщин уже через 3–6 месяцев после лапароскопического вмешательства, а через 12 месяцев рецидив заболевания наблюдается почти в 80 % случаев [6]. Поэтому лишь применение комплексного этапного лечебного подхода с применением природных факторов и рациональной фармакотерапии может быть эффективным в клинике бесплодия [2, 9, 10]. В последние десятилетия все большее клиническое применение находят фармакологические препараты, обладающие антигормональными свойствами, среди которых особое место занимают аналоги гонадолиберина (Гн-РГ), в частности декапептил-депо, использование которого приводит к временному угнетению циклической функции яичников, уменьшению секреции эстрадиола [8]. Доказано благоприятное действие при гормонально-зависимых заболеваниях у женщин радонотерапии [2, 3, 7, 9]. Было высказано предположение, что включение санаторно-курортного этапа с комбинированным использованием радонотерапии и агонистов гонадолиберина в систему медицинской реабилитации больных после лапароскопических вмешательств по поводу эндометриоза яичников может оказать благоприятный эффект, что и определило цель настоящего исследования.

Материал и методы. В исследование включены 80 больных наружным генитальным эндометриозом, перенесших лапароскопические операции (термокаутеризация очагов эндометриоза) по поводу эндометриоидных гетеротопий в яичниках, в возрасте от 20 до 39 лет (через 1–3 месяца после оперативного вмешательства) и страдающих бесплодием со средней продолжительностью 3,8 \pm 0,14 года. При поступлении на санаторно-курортное лечение у 78 % пациенток отмечался болевой синдром, у 82 % – астено-невротический, у 75 % – дисменорея, у 42 % – диспареуния, у 38 % – нарушения менструального цикла по типу мено- и метроррагии. Цитокиновая активность до начала лечения проявлялась увеличением уровня в

крови провоспалительных цитокинов – в 2,2 ($p < 0,01$) раза при одновременном снижении в 1,8 раза противовоспалительного ИЛ-10 ($p < 0,01$). Для получения нормативных значений интерлейкинов, ФНО- α , TGF- β и лактоферрина в крови было обследовано 10 практически здоровых женщин в возрасте 20–38 лет.

У всех пациенток в начале и конце курса лечения оценивался клинический и цитокиновый статус.

Содержание в сыворотке крови ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-10, ФНО- α определяли с помощью твердофазного иммуноферментного анализа с использованием реактивов «Биохиммак» (Санкт-Петербург, Россия), TGF- β – с применением тест-систем «Cytimmune» (США); лактоферрин – с применением тест-систем ЗАО «Вектор-Бест» (Кольцово, Россия). Содержание ИЛ-1 β в крови здоровых женщин составило 38,8 \pm 4,4 пг/мл, ИЛ-6 – 0,6 \pm 0,02 пг/мл, ИЛ-10 – 21,2 \pm 2,1 пг/мл, ФНО- α – 27,8 \pm 2,34 пг/мл, TGF- β – 3898 \pm 342,6 пг/мл, лактоферрина – 1,08 \pm 0,02 мг/л.

Методом случайной выборки пациентки были распределены на две группы. Первая (40 больных, контроль) наблюдалась в амбулаторных условиях и получала декапептил-депо в концентрации 3,75 мг внутримышечно, однократно, каждые 4 недели в течение 3 месяцев. Вторая группа (основная) наблюдалась в условиях Пятигорской клиники и получала комплексную радонотерапию (радоновые ванны концентрацией 1,5 кБк/л, температурой 37 °С, экспозицией 15 минут, через день, на курс 10 ванн; гинекологические радоновые орошения концентрацией 1,5 кБк/л, температурой 37 °С, 8 процедур на курс лечения и микроклизмы из радоновой воды с концентрацией радона 1,5 кБк/л, 8 процедур на курс лечения) на фоне терапии декапептило-депо. Все женщины дали информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

Статистическая обработка полученных данных была выполнена в программе Statsoft STATISTICA for Windows 6.0. Различия считались статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. После использования радонового лечебного комплекса в комбинации с парентеральным введением агонистов гонадолиберина (основная группа) отмечалось существенное улучшение клинико-лабораторных показателей в сравнении с использованием лишь декапептило-депо (контрольная группа). Так, интенсивность абдоминальной боли по визуальной аналоговой шкале у больных основной группы снизилась с 7,3 \pm 0,15 до 1,8 \pm 0,12 балла ($p < 0,01$). У пациенток контрольной группы снижение интенсивности боли произошло с 7,1 \pm 0,08 до 5,2 \pm 0,10 балла (то есть оказалось минимальным). С такой же достоверностью наблюдалось уменьшение выраженности астено-невротического синдрома: с 7,8 \pm 0,12 до 2,1 \pm 0,10 балла ($p < 0,01$) против 7,9 \pm 0,11 и 5,4 \pm 0,13 балла соответственно ($p < 0,05$). Существенное уменьшение выраженности клинической симптоматики в основной группе объясняется применением радонотерапии, анальгезирующий, спазмолитический и седативный эффекты которой хорошо известны [2, 3, 7].

У пациенток основной группы отмечалась тенденция к нормализации показателей цитокинового статуса (табл.). Концентрация ИЛ-1 β снизилась на 40,3 % ($p < 0,01$), ИЛ-6 – на 32,3 % ($p < 0,05$), ФНО- α – на 38,1 % ($p < 0,01$) на фоне повышения концентрации противовоспалительного ИЛ-10 на 39,6 % ($p < 0,01$), тогда как у пациенток контрольной группы снижение составило 14,7 % ($p < 0,05$), 13,6 % ($p < 0,05$), 19,3 % ($p < 0,01$) и 23 % ($p < 0,01$) соответственно. При комби-

нированном применении радонотерапии и декапептил-депо было установлено снижение уровня TGF- β на 33,9 % ($p < 0,01$), при применении только медикаментозной терапии – на 14,9 % ($p < 0,05$). Секреция иммуномодулирующего протеина лактоферрина у

пациентов основной группы снизилась на 46,3 % ($p < 0,01$) против 16,9 % ($p < 0,01$) – в контрольной. Полученные результаты совпадают с данными о существенном иммуномодулирующем эффекте радоновых вод [2, 9].

Таблица

Динамика показателей иммуномодулирующего протеина лактоферрина и цитокинов у больных наружным генитальным эндометриозом под воздействием радонотерапии и агонистов гонадолиберина, ($M \pm m$)

Показатель	Контрольная группа (n=30)		Основная группа (n=30)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
ИЛ-1 β	86,4 \pm 5,42#	73,7 \pm 5,2#*	87,4 \pm 6,21#	52,2 \pm 5,6**"
ИЛ-6	1,32 \pm 0,03#	1,14 \pm 0,09#*	1,33 \pm 0,02#	0,9 \pm 0,03**"
ИЛ-10	11,7 \pm 1,2#	14,4 \pm 1,4#*	11,6 \pm 1,4#	19,2 \pm 1,5**"
ФНО- α	61,6 \pm 5,8#	49,7 \pm 6,1#*	62,4 \pm 6,0#	38,6 \pm 5,8**"
TGF- β	6456 \pm 382,8#	5488 \pm 344,4*	6478 \pm 377,8#	4276 \pm 3342,8**"
ЛФ	2,18 \pm 0,11#	1,81 \pm 0,09*	2,19 \pm 0,10#	1,18 \pm 0,12**"

Примечание: * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$ – по сравнению с показателями до лечения; # – $p < 0,05$ – по сравнению с показателями у здоровых лиц; " – $p < 0,05$ – в сравнении групп контроля и основной.

Заключение. Впервые изучена клиническая эффективность радонотерапии в комплексе с агонистами гонадолиберина (декапептил-депо) у больных наружным генитальным эндометриозом, перенесших лапароскопические оперативные вмешательства по поводу эндометриозидных гетеротопий в яичниках. Это подтверждается более значительной клинической динамикой и более существенным снижением

показателей провоспалительных цитокинов, уровня TGF- β и секреции иммуномодулирующего протеина – лактоферрина на фоне повышения концентрации противовоспалительного ИЛ-10 у пациентов основной группы при комбинированном применении радонотерапии и декапептил-депо по сравнению с контрольной, больные которой применяли только медикаментозную терапию декапептил-депо.

Литература

- Агаркова, Т. А. Полиморфизм гена TGF- β при эндометриоз-ассоциированном бесплодии / Т. А. Агаркова // *Фундаментальные исследования*. – 2013. – № 3. – С. 241–244.
- Ахкубекова, Н. К. Радонотерапия в курортном лечении больных с функциональной гиперпролактинемией / Н. К. Ахкубекова, А. С. Кайсинова, А. Т. Терешин // *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры*. – 2010. – № 2. – С. 22–24.
- Бабякин, А. Ф. Способ коррекции психозмоциональных нарушений при функциональной гиперпролактинемии с применением радонотерапии и интерференцтерапии: Патент на изобретение № 2415663 / А. Ф. Бабякин, А. С. Кайсинова, Н. В. Ефименко, Н. К. Ахкубекова // *Изобретения. Полезные модели*. – 2011. – № 10. – С. 464.
- Герасимов, А. М. Причины бесплодия при наружном эндометриозе / А. М. Герасимов // *Российский вестник акушера-гинеколога*. – 2008. – № 1. – С. 31–35.
- Евтушенко, И. Д. Генитальный эндометриоз и спаечный процесс: возможная роль трансформирующего фактора роста-бета / И. Д. Евтушенко, К. С. Кублинский, И. О. Наследникова // *Кубанский научный медицинский вестник*. – 2011. – № 6 (129). – С. 44–47.
- Елисеенко, Л. Н. Реконструктивная эндоскопическая хирургия и комбинированный подход к нормализации цитокинового баланса в лечении эндометриоза яичников: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Л. Н. Елисеенко. – Минск, 2015. – 19 с.
- Ефименко, Н. В. Диагностика и лечение больных с синдромом первичного «пустого» турецкого седла на санаторно-курортном этапе / Н. В. Ефименко, Н. К. Ахкубекова, А. Ф. Бабякин // *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физ. культуры*. – 2010. – № 2. – С. 7–10.
- Марченко, Л. А. Современный взгляд на отдаленные аспекты патогенеза эндометриоза (обзор литературы) / Л. А. Марченко, Л. М. Ильина // *Проблемы репродукции*. – 2011. – № 1. – С. 61–66.
- Овсиенко, А. Б. Природные факторы в терапии распространенных форм генитального эндометриоза / А. Б. Овсиенко, Н. П. Градиль, А. Э. Бестаева, Л. П. Луговая // *Журнал акушерства и женских болезней*. – 2009. – Т. VIII, № 5. – С. 75–76.
- Чудинова, О. А. Алгоритм разработки новых медицинских технологий профилактики и лечения в восстановительной медицине (размышления, опыт, результаты) / О. А. Чудинова, А. А. Федоров, Ю. М. Гринзайд // *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры*. – 2008. – № 4. – С. 60–63.
- Ширинг, А. В. Значение метаболических нарушений в рецидивировании эндометриозидных кист яичников / А. В. Ширинг, В. И. Орлов, Н. В. Ермолова // *Мать и дитя: материалы X Юбилейного Всероссийского научного форума*. – М., 2009. – С. 651. – Режим доступа: http://www.besplodiyu.net/about-doctor/work/theses_md_09mos.pdf
- Bright, J. J. TGF- β inhibits IL-12-induced activation of Jak-STAT pathway in T-lymphocytes / J. J. Bright, S. Sriram // *J. of immunology*. – 1998. – Vol. 161, № 4. – P. 1772–1777.
- Evtushenko I. D., Kublinskiy K. S., Naslednikova I. O. *Kubanskiy nauchnyy meditsinskiy vestnik*. – *Kuban Research Medical Gazette*. 2011;6(129):44-47.
- Eliseenko L. N. *Reconstructive endoscopic surgery and combined approach to normalize the cytokine balance in the treatment of endometriosis ovarian*. Extended abstract of candidate's thesis. Minsk; 2015.
- Efimenko N. V., Akhkubekova N. K., Babyakin A. F. *Voprosy kurortologii, fizioterapii i lechebnoy fizicheskoy kul'tury*. – *Problems of balneology physiotherapy and medical physical culture*. 2010;2:7-10.
- Marchenko L. A., Il'ina L. M. *Problemy reprodukcii*. – *Problems of reproduction*. 2011;1:61-66.

9. Ovsienko A. B., Gradil N. P., Bestaeva A. E., Lugovaya L. P. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney. – Journal of Obstetrics and Women's Diseases.* 2009;VIII(5):75-76.
10. Chudinova O. A., Fedorov A. A., Grinzayd Yu. M. *Voprosy kurortologii, fizioterapii i lechebnoy fizicheskoy kul'tury. – Problems of balneology physiotherapy and medical physical culture.* 2008;4:60-63.
11. Shiring A. V., Orlov V. I., Ermolova N. V. *Materialy X yubileynogo Vserossiyskogo nauchnogo foruma «Mat' i ditya», 2009:* 651. Available at: http://www.besplodiyu.net/about-doctor/work/theses_md_09mos.pdf
12. Bright J. J., Sriram S. J. *of immunology.* 1998;161(4):1772-1777.

Сведения об авторах:

Ахкубекова Нелли Катмурзаевна, доктор медицинских наук, старший научный сотрудник;
тел.: (8793)973858, (8793)973857; e-mail: orgotdel@gniik.ru

Овсиенко Анна Борисовна, доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник;
тел.: (8793)973858, (8793)973857; e-mail: orgotdel@gniik.ru

Терёшин Анатолий Тимофеевич, доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник;
тел.: (8793)973858, (8793)973857; e-mail: orgotdel@gniik.ru

Урвачева Екатерина Евгеньевна, доктор медицинских наук, главный врач филиала Ессентукская клиника;
тел.: (8793)335766; e-mail: orgotdel@gniik.ru

Бестаева Анжела Эдуардовна, зав. гинекологическим отделением Пятигорской клиники;
тел.: (8793)973858, (8793)973857; e-mail: orgotdel@gniik.ru

Цаллагова Лариса Владимировна, доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой акушерства и гинекологии № 1;
тел.: 89189278686; e-mail: akusherstvo_1@mail.ru

Гайдамака Иван Иванович, доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой мануальной терапии, ЛФК и спортивной медицины;
тел.: 89624030679; e-mail: ivelen-90385@mail.ru

© Коллектив авторов, 2018

УДК 618.14-006.36-089.844-07

DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2018.13010>

ISSN – 2073-8137

ПРОЛИФЕРАТИВНАЯ АКТИВНОСТЬ И ЭКСПРЕССИЯ РЕЦЕПТОРОВ СТЕРОИДНЫХ ГОРМОНОВ КАК ПРЕДИКТОР РЕЦИДИВА ЛЕЙОМИОМЫ ПОСЛЕ ОРГАНосоХРАНЯЮЩИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ

Э. В. Баширов, Л. М. Чуприненко, В. А. Крутова

Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия

MOLECULAR BIOLOGICAL PREDICTORS OF MYOMA GROWTH AFTER ORGAN-SAVING SURGERY

Bashirov E. V., Chuprinenko L. M., Krutova V. A.

Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia

Обследовано 80 пациенток с миомой матки, 11 из них с рецидивом миоматозного роста, 69 – после впервые проведенной миомэктомии.

Показана высокая информативность иммуногистохимических исследований, позволяющих уточнять характер экспрессии маркеров пролиферации и рецепторный профиль стероидной активности – неоднородный в зависимости от гистологических типов миомы матки. Изучение панели маркеров миоматозного роста, коррелирующей с особенностями морфогенетических характеристик опухоли, стромально-паренхиматозных взаимоотношений позволит прогнозировать рецидив миоматозных узлов после органосохраняющих вмешательств.

Ключевые слова: миома матки, рецидив миоматозного роста, иммуногистохимия, эстрогеновые рецепторы, прогестероновые рецепторы, маркер пролиферации

The study involved 80 patients with uterine fibroids (UF), including 11 patients with recurrent myoma growth and 69 after the first performed myomectomy.

The immunohistochemical studies appeared to be highly informative, allowing to clarify the nature of proliferation markers expression and receptor profile of steroid activity, which is heterogeneous, depending on the UF histological types. The study of myoma growth markers correlated with the features of morphogenetic tumor characteristics and peculiarities of its stromal-parenchymal relationships will contribute to the prediction of UF recurrence after organ-saving surgery.

Keywords: uterine fibroids, recurrent myoma growth, immunohistochemistry, estrogen receptors, progesterone receptors, proliferation marker