

Алишева Б.Н., Атыканов А.О.

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ И ПРОГНОЗА ТЕЧЕНИЯ ТРОФОБЛАСТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА ПО СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНОМУ СОСТОЯНИЮ МЕМБРАН ЭРИТРОЦИТОВ

B.N. Alisheva, A.O. Atykanov

EVALUATION OF TREATMENT EFFICIENCY AND PROGNOSIS FOR TROPHOBLASTIC DISEASE OF WOMEN OF REPRODUCTIVE AGE BASED ON STRUCTURAL AND FUNCTIONAL CONDITION OF RED-CELL MEMBRANES

УДК:616-055.2.014+612.017.1

В статье рассмотрены такие вопросы как оценка эффективности лечения и прогноза течения трофобластической болезни у женщин репродуктивного возраста по структурно-функциональному состоянию мембран эритроцитов.

The article covers such issues as evaluation of treatment efficiency and prognosis for trophoblastic disease of women of reproductive age based on structural and functional condition of red-cell membranes.

Среди онкологических заболеваний трофобластические болезни (ТБ) варьируют от 0,01 до 3,6% и наиболее часто встречается у женщин молодого возраста среди населения Азии, Юго-восточной Азии нежели в странах Европы (5,8,9,10,11,13,14).

Патогенез развития ТБ до конца не ясен, а также нет четкого понимания причин возникновения рецидивов заболевания (13), что значительно осложняет их диагностику, лечение и профилактику.

До настоящего времени основным критерием оценки эффективности различных методов лечения остается определение уровня в крови хорионического гонадотропина (8).

Достижения на современном этапе методов клинической мембранологии, открывают новые перспективы в оценке патогенеза, клинических проявлений и исходов различных заболеваний, в том числе и ТБ. Это обусловлено тем, что ТБ присущи все признаки неоплазии, поэтому возникает необходимость изучения процессов прямо или косвенно влияющих на них. К таким процессам относятся: структурная организация клеточных мембран, свободнорадикальное перекисное окисление липидов (ПОЛ) и система антиоксидантной защиты (АОЗ) в силу их универсального биологического значения в организме (1,2,4,6,7).

Определение параметров состояния клеточных мембран может быть ценной характеристикой динамического наблюдения за эффективностью проводимой терапии и прогностическим критерием возможности повторного пузырного заноса (ПЗ) и перехода в более злокачественные формы.

Целью работы явилось: оценка эффективности лечения и прогноза течения ТБ у женщин репродуктивного возраста на основании определения фосфолипидного (ФЛ) состава, процессов ПОЛ мембран эритроцитов.

Материал и методы.

Обследованы 80 женщин репродуктивного возраста, из которых: 20- составили группу здоровых женщин; 60 женщин с верифицированным диагнозом ТБ (клиническая группа), из них, 48 женщин с диагностированным простым пузырным заносом (ППЗ), 12 женщин с деструктурирующим пузырным заносом (ДПЗ).

Женщины клинической группы получили комбинированное лечение ТБ, в которую включалось хирургическое, гормональное и химиотерапевтическое воздействие. Хирургическое лечение ПЗ, как вариант монотерапии, применялся у 30 женщин с ППЗ и заключалось в удалении пузырной ткани из полости матки методом вакуум-аспирации. У 10 женщин с ППЗ удаление ПЗ ограничилось 2-х кратным выскабливанием полости матки. У 8 женщин с ППЗ наряду с хирургическим удалением ПЗ применялась химиотерапия. Назначили единственный 5-ти дневный курс актиномина Д (препарат выбора), 10-13 мкг/кг в/в ежедневно; метотрексат (200-249мг. на курс). Для снижения токсического действия метотрексата одновременно назначали фолиевую кислоту. У всех женщин с ДПЗ наряду с удалением пузырной ткани из полости матки применялся химиотерапевтический метод. У 3-х женщин с ДПЗ в качестве хирургического метода использовалась гистерэктомия с последующим назначением химиотерапии. Пациентки, которые нуждались в проведении химиотерапии, переводились в специализированное отделение Кыргызского Национального центра онкологии и радиологии.

Через 2-3 недели после лечебного курса назначали два профилактических курса химиотерапии всем больным с ДПЗ. Курсы лечения проводили до полной ликвидации всех клинических проявлений заболевания и получения двух нормальных показателей хорионического гонадотропина (ХГ) в крови.

В работе использовались следующие методы исследования: определение продуктов ПОЛ (3), фосфолипидный (ФЛ) состав мембран эритроцитов. Спектрофотометрическое определение продуктов ПОЛ основано на измерении интенсивности поглощения ультрафиолетового света липидными экстрактами: нейтральных липидов (НЛ) в области 212-220 нм, гидроперекисей липидов (ГПЛ) в области 232-234 нм., диенкетонов (ДК) в области 273-275 нм. Рассчитывалась величина окислительного индекса (ОИ), представляющая собой отношение ГПЛ к НЛ.

ФЛ спектр определялся методом тонкослойной хроматографии на пластинах «Силуфол» с последующей количественной оценкой содержания неорганического фосфора в каждой фракции и выражались в процентах к общим ФЛ. Определялись 5 основных фракций ФЛ: лизофосфатидилхолин (ЛФХ), сфинго-миелин (СФМ), фосфатидилхолин (ФХ), фосфатидилсерин (ФС), фосфатидилэтаноламин (ФЭА). Рассчитывалось отношение суммы легкоокисляемых фракций ФЛ (ФС, ФЭА) к сумме трудноокисляемых фракций (СФМ, ФХ).

Мембраны (тени) эритроцитов получали по методу G. Steck, D. Kant (1974) (15). Структура

мембранной части эритроцитов, несмотря на высокую специфичность их функции, отражает Общие принципы организации биологических мембран (12).

Результаты и обсуждение.

Динамика изменений процессов ПОЛ в мембранах эритроцитов (таблица 1) показывает, что на 7-е сутки после geabrasio наблюдается снижение содержания НЛ, как по сравнению с контрольным значением, так и с показателем в период установления ПЗ ($P < 0,05$). Показатели ГПЛ, ДК остаются достоверно значимыми по сравнению с контролем ($P < 0,001$) и не значимыми по сравнению с первичными показателями ($P > 0,05$). Величина же ОИ продолжает повышаться ($P < 0,05 - < 0,001$) и преимущественно связана с большим снижением уровня НЛ относительно повышению начальных продуктов перекисидации - ГПЛ. В период после 3-х циклов овуляции наблюдается существенное снижение интенсивности процессов ПОЛ по сравнению с предшествующими периодами обследования ($P < 0,05 - < 0,001$), но не достигают значений контроля и содержания ГПЛ, ДК, ОИ остается повышенным ($P < 0,05 - < 0,001$).

Таблица

Показатели процессов ПОЛ в мембранах эритроцитов у женщин репродуктивного возраста, перенесших простой пузырьный занос

Анализируемые группы и период обследования	Статистические показатели	Анализируемые показатели ПОЛ			
		НЛ ед.оп.пл/мл	ГПЛ ед.оп.пл/мл	ДК ед.оп.пл/мл	ОИ
1. Группа здоровых женщин n=20	м ±ш	0,834 0,054	0,372 0,033	0,046 0,01	0,414
Группа женщин с ППЗ:					
2. период после abrasio и гистологического установления диагноза n=48	м ±гп	0,876 0,06	0,827 0,047	0,266 0,021	0,872 0,051
3. период после geabrasio (7-е сутки) n = 39	м ±ш P3-1 P3-2	0,672 0,049 <0,05* <0,05*	0,902 0,059 <0,001*** >0,05	0,254 0,023 <0,001*** >0,05	1,272 0,083 <0,001*** <0,05*
4. период после 3-х циклов овуляции n=31	м ±ш P4-1 P4.2 P4.3	0,911 0,057 >0,05 >0,05* <0,05	0,672 0,041 <0,001*** <0,05* <0,05*	0,155 0,027 <0,01** <0,05* <0,05*	0,702 0,047 <0,01** <0,05* <0,05*

Реализация активации ПОЛ клеточных мембран отразилась в изменениях ФЛ структуры при ППЗ (таблица 2).

На 7-е сутки после лечебно-диагностического выскабливания в ФЛ составе мембран эритроцитов по сравнению с исходными данными динамика изменений не наблюдается ($P > 0,05$). В период после 3-х циклов овуляции у женщин клинической группы по сравнению с предшествующими периодами исследования наблюдается снижение уровня ЛФХ ($P < 0,05$), повышение содержания ФХ ($P < 0,05$), что при незначимом изменении легкоокисляемых фракций ФЛ привело к снижению величины индекса

проницаемости мембран эритроцитов ($P < 0,05$), значение которого не достигает достоверных различий по сравнению с показателем контроля ($P > 0,05$).

Несмотря на снижение концентрации ЛФХ и повышения ФХ их значения все-таки не достигают показателей контрольной группы ($P < 0,05$).

Показатели фосфолипидного состава мембран эритроцитов у женщин репродуктивного возраста, перенесших простой пузырный занос.

Анализируемые группы и периоды обследования	Статистические показатели	Фракции фосфолипидов в %					ФС+ФЭА
		ЛФХ	СФМ	ФХ	ФС	ФЭА	СФМ+ФХ
1. Группа здоровых женщин n=20	m ±m	7,9 0,565	19,4 1,045	29,3 1,432	20,2 1,121	23,1 1,011	0,865 0,071
Группа женщин с ДПЗ:							
2. период после abrasio и гистологического установления диагноза n=48	m ±m	11,6 0,513	17,8 1,1	24,0 0,926	20,8 1,089	22,8 1,144	1,154 0,076
3. период после reabrasio (7-е сутки) n = 39	m	12,0	18,9	23,0	19,8	24,6	1,1
	±m	0,6	1,21	1,06	1,061	1,204	0,092
	P3-1	<0,05*	>0,05	<0,05*	>0,05	>0,05	<0,05*
	P3-2	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
4. период после 3-х циклов овуляции n=31	m	9,9	20,0	26,1	19,1	23,9	0,896
	±m	0,507	1,4	0,97	1,3	1,165	0,068
	P4-1	<0,05*	>0,05	<0,05*	>0,05	>0,05	>0,05
	P4-2	<0,05*	>0,05	<0,05*	>0,05	>0,05	<0,05*
	P4-3	<0,05*	>0,05	<0,05*	>0,05	>0,05	<0,05*

В группе женщин с диагностированным ДПЗ в анализируемых показателях процессов ПОЛ в мембранах эритроцитов изменения носят выраженный характер (таблица 3). Так, в период после geabrasio (7-е сутки) интенсивность ПОЛ остается на исходном уровне ($P > 0,05$). В период после 3-х циклов овуляции по сравнению с предшествующими периодами интенсивность ПОЛ снижается почти в двое ($P < 0,05$ - $< 0,01$), но не достигает контрольных значений ($P < 0,001$), кроме показателя содержания НЛ, который достигает значения контроля ($P > 0,05$).

Все пациентки данной группы на 7-е сутки подверглись вторичному лечебно-диагностическому выскабливанию полости матки.

Таблица 3.

Показатели процессов ПОЛ в мембранах эритроцитов у женщин репродуктивного возраста, перенесших деструктивный пузырный занос.

Анализируемые группы и период обследования	Статистические показатели	Анализируемые показатели ПОЛ			
		НЛ ед.оп.пл/мл	ГПЛ ед.оп.пл/мл	ДК ед.оп.пл/мл	ОИ
1. Группа здоровых женщин n=20	m ±m	0,834 0,054	0,372 0,033	0,046 0,01	0,414 0,038
Группа женщин с ДПЗ:					
2. период после abrasio и гистологического установления диагноза n=12	m	1,222	1,486	0,51	1,261
	±m	0,101	0,127	0,03	0,095
3. период после reabrasio (7-е сутки) n= 12	m	1,1	1,511	0,58	1,304
	±m	0,094	0,13	0,038	0,087
	P3-1	<0,05*	<0,001***	<0,001***	<0,001***
	P3-2	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
4. период после 3-х циклов овуляции n=10	m	0,926	0,726	0,321	0,738
	±m	0,057	0,07	0,031	0,064
	P4-1	>0,05	<0,001***	<0,001***	<0,001***
	P4-2	<0,05*	<0,01**	<0,001***	<0,05*
		<0,05*	<0,01**	<0,01**	<0,05*

Сравнительная характеристика показателей относительно данным группы с ДПЗ в этот период показывает, что интенсивность липопере- окисления довольно значительно превосходит, а именно, НЛ- на 39% ($P < 0,01$), ГПЛ- на 41% ($P < 0,01$), ДК на 57% ($P < 0,001$). В период после 3- х циклов овуляции эта

разница практически нивелируется, за исключением концентрации ДК, который превышает в 2 раза ($P < 0,001$).

Выше перечисленные данные свидетельствуют о том, что несмотря на купирование клинической симптоматики ПЗ, нормализация в системе ПОЛ, даже после 3-х циклов овуляции не наступает, что естественным образом скажется на структурной организации биомембран.

Как видно, из таблицы 4, у женщин с ДПЗ в период *reabrasio* практически отсутствует динамика процентного соотношения ФЛ фракций мембран эритроцитов по сравнению с периодом после *abrasio* ($P > 0,05$). В период после 3-х циклов овуляции по сравнению с периодом после лечебно-диагностического

выскабливания полости матки и химиотерапии повышается содержание фракции СФМ ($P < 0,05$), ФХ ($P < 0,05$) и снижается величина коэффициента соотношения легко- и трудноокисляемых фракций ФЛ ($P < 0,05$). Несмотря на тенденцию к нормализации ФЛ мембран эритроцитов, полного восстанов

ления структурной организации не происходит. Так, по сравнению с показателями контроля сохраняется повышенная концентрация ЛФХ, ФЭА, коэффициента отношения ФЛ фракций и снижение фракции ФХ ($P < 0,05$).

Сравнительная характеристика фракций ФЛ данной клинической группы к данным в группе женщин с ППЗ и в соответствующий период исследования показывает, что достоверных изменений в содержании ФЛ фракций не отмечается ($P > 0,05$).

Таким образом, как показали исследования, структурно-функциональное состояние клеточных мембран является своеобразным - реактивным форпостом организма, отражающее метаболические процессы на клеточном уровне и дающие фактически универсальную информацию тенденций процессов метаболической адаптации на общеорганизменном уровне при развитии неоплазии сопровождающей ТБ.

Структурно-функциональное состояние клеточных мембран в период окончания лечения показывает, что истощенный гомеостатический потенциал на микроуровне в процессе лечения до конца не восстанавливается, что может создать условия к метаболическому срыву организма в дальнейшем.

Таблица 4

Показатели фосфолипидного состава мембран эритроцитов у женщин репродуктивного возраста, перенесших деструктивный пузырный занос

Анализируемые группы и периоды обследования	Статистические показатели	Фракции фосфолипидов в %					ФС+ФЭА СФМ+ФХ
		ЛФХ	СФМ	ФХ	ФС	ФЭА	
1. Группа здоровых женщин n=20	м	7,9	19,4	29,3	20,2	23,1	0,865
	±т	0,565	1,045	1,432	1,121	1,011	0,071
Группа женщин с ДПЗ:	м	13,6	15,2	21,0	21,3	26,8	1,337
	±т	0,61	1,031	1,302	1,013	0,98	0,064
2. период после <i>abrasio</i> и гистологического установления диагноза n=12					-		
3. период после <i>reabrasio</i> (7-е сутки). n = 12	м	11,9	16,0	23,4	22,4	27,1	1,212
	±т	0,59	1,07	1,41	1,06	1,1	0,057
	Pз-,	<0,05*	<0,05*	<0,05*	>0,05	<0,05*	<0,05*
	Pз-2	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
4. период после 3-х циклов овуляции n=10	м	10,8	19,0	24,3	19,8	26,8	1,02
	±т	0,425	0,96	1,12	1,065	1,21	0,061
	P4-1	<0,05*	>0,05	<0,05*	>0,05	<0,05*	<0,05*
	P4-2	<0,05*	<0,05*	<0,05*	>0,05	>0,05	<0,05*
	P«	>0,05	<0,05*	>0,05	>0,05	>0,05	<0,05*

Наблюдения за женщинами основной группы в течение 2-х лет показали, что за данный период времени беременность наступила у 24 женщин. Исходы же беременности были таковыми: у 10 (41,6%) - беременность закончилась физиологическими родами; у 2 (8,3%) - преждевременные роды; у 4 (16,6%) - самопроизвольные выкидыши; у 6 (25%) - медицинским абортom; у 2 (8,3%) - повторный ПЗ. Следовательно, у 58,4% женщин, перенесших ПЗ имеется неблагоприятный исход беременности.

Выводы:

1. ТБ у женщин репродуктивного возраста сопровождается активацией липопероокисления и дезорганизацией ФЛ структуры клеточных мембран и зависит от стадии инвазивности ПЗ, что может явиться дополнительным критерием тяжести поражения беременных женщин ПЗ.

2. После проведения лечебно-профилактических мероприятий при ПЗ у женщин, несмотря на нормализацию в крови маркера ПЗ-ХГ, структурно-функциональное состояние мембран эритроцитов до конца не восстанавливается, что может создать условия к метаболическому срыву организма при последующих беременностях и неблагоприятному исходу беременностей.

Литература:

1. Барабой В.А., Брекман И.И., Голотин В.Г., Кудряшов Ю.Б. // Перекисное окисление и стресс. - Санкт - Петербург. 1992.-286с.
2. Вапиев В.С. Влияние микроэлементов на процессы перекисного окисления липидов при дисметаболической нефропатии у детей // Педиатрия. - 1996. - №6. - 99с.
3. Гаврилов В.Б., Мишкорудная М.И. Спектрофо-метрическое определение содержания гидроперекисей липидов в плазме крови // Лабор. дело. - 1983. - №3. - С.33-36.
4. Гринштейн Ю.И. Антиоксидантное действие света гелий - неоновом лазера при облучении крови // Клиническое и экспериментальное применение новых лазерных технологий: Материалы Междуна-родной конференции. - Казань, 1995. - С.45-49.
5. Жалиева Г.К. Пузырный занос: диагностика, лечение: Автореф. дис... канд. мед. наук. - Бишкек, 2008. - С.3-5.
6. Малышев В.В., Васильева Л.С., Белогоров С.Б., Нефедова Т.В. Адаптация к высокогорной гипоксии позволяет ограничить активацию перекисного окисления липидов при воспалении и стресса // Бюлл.эксперим.биол. и медицины. - 1995. -№6. -С.590-593.
7. Назарова А.О., Посисеева Л.В., Кузнецова В.А. и др. Показатели перекисного окисления липидов перитонеальной жидкости и у женщин с нормальной репродуктивной функцией и бесплодием. - М., 1997. -№4. - С.84-87.
8. Amr M.F. Return of fertility after successful chemotherapy treatment of destational tumors // Int. - S. - Fertil. - Womens. - Med.-1999.-P.146-149.
9. Berkowits R.S., Tuncer Z.S., Bernstein M.R., Goldstein D.P. Management of gestational trophoblastik disease: Subsequent pregnancy experience //Semin.-Oncol., 2001 .-V.27.-P.678-685.
10. Bidzinzki M., Pietzzak K. The assessment of value of trans vaginal ultrasound for monitoring of-gestational trophoblastic disease treatment // vlll World Congress on Gestational Trophoblastic Disease. - Seoul, Korea, 1996. Nov. -87p.
11. Cole L.A. HCG and ITS subunits in gestational trophoblastic disease // vii World Congress on Gestational Trophoblastic Disease. Abstracts - Hong -Kong, 1994. -5p.
12. Gaidos A. La membrane erythrocytare. Fonctions Principales//New. Press.med.-!973.-V.2.-№36.-p.2405-2410.
13. Kanazawa K. Trophoblastic disease: 20 years experience at Nigata University // VIII World congress on GTD. Seoul, Korea, 2000. Nov. - P.87-93.
14. Korbi L.M., Danihel L. Fertilitu after chemotherapy of gestational trophoblastic disease // Ceska-Gynecol. - 2000. - V.65. - №3. - P.167-170.
15. SteckG.,Kant D. //Meth. Enzymol, 1974. -№31.-P.1-12.

Рецензент: д.мед.н. Керимова Н.Р.