

УДК 612.017.11

ПОКАЗАТЕЛИ АКТИВИНА А У ПАЦИЕНТОК С НАРУЖНЫМ ГЕНИТАЛЬНЫМ ЭНДОМЕТРИОЗОМ

Материалы 15-го Международного междисциплинарного конгресса по аллергологии и иммунологии (22–24 мая, 2019, Москва)

Левкович М.А., Ермолова Н.В., Крукиер И.И., Аванесова Т.Г., Никашина А.А.

ФГБОУ ВО Ростовский государственный медицинский университет Минздрава России, Научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии; Россия, 344012, г. Ростов-на-Дону, ул. Мечникова, д. 43

Ключевые слова: наружный генитальный эндометриоз, активин А, сыворотка крови, перитонеальная жидкость

Обоснование. В структуре гинекологической патологии наружный генитальный эндометриоз (НГЭ) занимает 3-е место, приводя к функциональным и структурным изменениям в репродуктивной системе и бесплодию.

Цель. Определение содержания активина А на локальном и системном уровне у пациенток с наружным генитальным эндометриозом.

Материалы и методы. Под наблюдением находилась 71 пациентка с НГЭ, которые были распределены на две группы: 1-я группа – пациентки с I–II стадиями (n=31); 2-я – пациентки с III–IV стадиями (n=40). В контрольную группу вошли 24 пациентки без НГЭ. Определение содержания активина А в сыворотке крови и перитонеальной жидкости проводили методом иммуноферментного анализа с использованием тест-систем DSL (США).

Результаты. У пациенток в обеих исследуемых группах содержание активина А в сыворотке крови превысило показатели контрольной группы. Наиболее выраженные изменения отмечены у пациенток с III–IV стадией НГЭ. При исследовании перитонеальной жидкости обнаружено повышение активина А только у пациенток во 2-й группе.

Заключение. Повышение содержания активина А в сыворотке крови и перитонеальной жидкости ассоциировано с риском развития НГЭ у пациенток репродуктивного возраста.

Введение

Наружный генитальный эндометриоз (НГЭ) представляет собой одну из наиболее актуальных проблем современной гинекологии. В структуре гинекологической патологии НГЭ занимает 3-е место и поражает до 50% женщин с сохраненной менструальной функцией [1, 2]. Согласно современным данным, эндометриозом во всем мире страдает каждая 10-я женщина репродуктивного возраста [3, 4]. НГЭ в большинстве случаев – рецидивирующее прогрессирующее заболевание, ухудшающее качество жизни из-за болевого синдрома, эмоциональной нестабильности в связи с бесплодием, боязнью рецидива и повторного оперативного вмешательства [5]. Однако механизмы, определяющие нарушение репродуктивной функции у пациенток с НГЭ, до конца не установлены [6, 7].

Адрес для корреспонденции

Левкович Марина Аркадьевна
E-mail: xlma@mail.ru

Этиология эндометриоза носит мультифакторный характер, включая генетические, эндокринные факторы, с большей вероятностью проявляющиеся в неблагоприятных экологических условиях. В последние годы выдвинуто предположение о возможной роли нарушения иммунного гомеостаза в патогенезе НГЭ. Воспаление брюшины и дисрегуляция работы иммунной системы являются ключевыми компонентами в формировании этого заболевания.

Активин А является членом семейства TGF- β , продуцируется как здоровым эндометрием, так и эктопическим эндометрием при НГЭ. В этой связи целью исследования явилось определение содержания активина А на локальном и системном уровне у пациенток с НГЭ.

Материалы и методы

Под наблюдением находилась 71 пациентка с НГЭ, которые были распределены на две группы: 1-я группа – пациентки с I–II стадиями НГЭ (n=31); 2-я группа – пациентки с III–IV стадиями НГЭ (n=40). В контрольную группу вошли 24 пациентки без НГЭ.

Критерии включения пациенток в исследование: репродуктивный возраст 18–49 лет, наличие жалоб на бесплодие и/или болевой синдром, индекс массы тела 18,5–25 кг/м², нормальная температура тела, лапаро- и гистероскопия с морфологической верификацией диагноза.

Критерии исключения из исследования: пубертатный и перименопаузальный возраст пациенток, злокачественные новообразования, тяжелая экстрагенитальная патология в стадии декомпенсации, острые инфекционные заболевания или обострение их хронических форм.

Определение содержания активина А в сыворотке крови и перитонеальной жидкости проводили методом иммуноферментного анализа с использованием тест-систем DSL (США).

Для формирования базы данных и при проведении статистического исследования эмпирических данных использовались возможности табличного процессора Excel 2003 и пакетов прикладных программ («Мега-стат» и Statistica 6.0). При определении статистической обоснованности различия исследуемых групп применялся критерий Манна–Уитни для независимых групп и критерий Вилкоксона для зависимых групп при максимально допустимом уровне ошибки первого рода $p=0,05$. Для анализа различия частот в двух независимых группах применялся точный критерий Фишера–Ирвина. Данные в исследуемых группах представлены в формате: Ме (Кв 75%, Кв 25%).

Анализ клинических данных у наблюдаемых женщин с НГЭ показал наличие высокого процента первичного бесплодия 69%. У пациенток с I–II стадиями заболевания – в 67,7% случаев, у больных с III–IV стадиями – в 70% случаев. Вторичное бесплодие имеет место у 31% пациенток с НГЭ, при этом при минимальных формах заболевания – у 32,3%, а при выраженных формах эндометриоза – у 30%. Дисменорея отмечалась у 43,7% больных с НГЭ, у большей половины пациенток с тяжелыми формами НГЭ (III–IV стадии) – 50%. Длительные менструации обнаружены у 39,4% пациенток с НГЭ. Следует отметить тот факт, что у пациенток с I–II стадией заболевания было наименьшее количество родов (9,7%), тогда как меньшее количество медицинских абортотворений имело место у пациенток с III–IV стадией (7,5%). По экстрагенитальным заболеваниям отличия выявлены нами только по эндокринопатиям, которые в 2 раза чаще встречались у пациенток с минимальными формами НГЭ. У женщин с НГЭ хронические воспалительные процессы обнаружены в одинаковом проценте случаев (67,7%), а инфекции, передаваемые половым путем, у пациенток с I–II стадией НГЭ были выявлены у 32,2% женщин, тогда как у пациенток с III–IV стадией НГЭ в 2 раза реже. У пациенток с минимальными формами эндометриоза преобладала простая железисто-кистозная гиперплазия секреторного типа (35,5%), тогда как при тяжелых формах заболевания имела место простая железистая гиперплазия смешанного типа (22,5%).

Известно, что активин А играет значительную роль в клеточной пролиферации, воспалении, иммунитете и фиброзе, в физиологических условиях способствует процессу децидуализации эндометрия в процессе подготовки для имплантации эмбрионов [8]. Аберрантное количество активина А может наблюдаться как в перитонеальной жидкости, так и в сыворотке женщин с глубокими инфильтративными формами эндометриоза [9, 10].

В нашей работе у пациенток в обеих исследуемых группах содержание активина А в сыворотке крови статистически значимо превысило показатели контрольной группы [4,49 (2,05; 6,57) и 5,22 (4,1; 8,76) пг/мл против 2,04 (1,57; 6,24) пг/мл соответственно; $p=0,031$], наиболее выраженные изменения отмечены у пациенток с III–IV стадией НГЭ, показатели были выше контрольных в 2,6 раза. При сравнении данных между группами не было выявлено достоверных различий. При исследовании перитонеальной жидкости было обнаружено, что только во 2-й группе уровень активина А превышал контрольные показатели в 1,3 раза [1,29 (0,84; 2,82) против 1,01 (0,63; 2,07); $p=0,041$].

Обсуждение

Полученные результаты подтверждают мнение [11] о том, что повышение уровня активина А может стимулировать пролиферацию стромальных клеток, следствием чего может явиться увеличение активности матриксной металлопротеиназы и усиление инвазии клеток эндометрия в брюшину, что может иметь значение в патогенезе НГЭ.

Таким образом, повышение содержания активина А в сыворотке крови и перитонеальной жидкости ассоциировано с риском развития НГЭ у пациенток репродуктивного возраста, а оценка его содержания на системном и локальном уровне может быть использована для ранней диагностики различных стадий заболевания.

Информация об источниках финансирования

Финансовой поддержки в настоящей статье не было.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баранов ВС. Эндометриоз как проблема системной генетики. Журнал акушерства и женских болезней. 2013;LXII(1):71-78 [Baranov VS. Endometriosis as systemic genetic problem. Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney. 2013;LXII(1):71-78 (In Russ.)].
2. Левкович МА, Ермолова НВ, Аванесова ТГ. Иммунопатогенез генитального эндометриоза. Российский Аллергологический Журнал. 2017;(1):76-78 [Levkovich MA, Ermolova NV, Avanesova TG. The immunopathogenesis of genital endometriosis. Rossijskij Allergologicheskij Zhurnal. 2017;(1):76-78 (In Russ.)].
3. Adamyan LV, Zaratianc OV, Maksimova YuV, Arslanian KN, Sonova MM, Loginova ON et al. Proliferative activity of ectopic and eutopic of the endometrium at various locations

- of endometriosis: what's new? New technologies in diagnosis and treatment of gynecological diseases. 2010;150-151.
4. Marcer ML, Taylor HS. Endometriosis and infertility: a review of the pathogenesis and treatment of endometriosis-associated infertility. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2012;39(4):535-549.
 5. Pydra AR. Prevention of adhesions after surgical treatment of external genital endometriosis using selective immunotherapy: dissertation of the Ph.D. 2013:22.
 6. Oparin IS. Reproductive health of women after surgical treatment of common forms of outdoor genital endometriosis. *Mumensingh Med J.* 2013;22(1):218-221.
 7. Левкович МА, Ермолова НВ, Аванесова ТГ, Маркар'ян ИВ. Современные взгляды на патогенез генитального эндометриоза: роль гормональных, иммунологических, генетических факторов. *Таврический медико-биологический вестник.* 2017;20(2):185-189 [Levkovich MA, Yermolova NV, Avanesova TG, Markar'yan IV. Sovremennyye vzglyady na patogenez genital'nogo endometrioza: rol' gormonal'nykh, immunologicheskikh, geneticheskikh faktorov. *Tavrisheskiy mediko-biologicheskii vestnik.* 2017; 0(2):185-189 (In Russ.)].
 8. Zheng J, Qu J, Lu P, Hou Z, Cui Y, Mao Y. Activin A stimulates aromatase via the ALK4-smad pathway in endometriosis. *Biomed Res Int.* 2016;2016:5791510.
 9. Luisi S, Pinzauti S, Regini C, Petraglia F, Pinzauti S. Serum markers for the noninvasive diagnosis of endometriosis. *J Endomet.* 2012;4(3):131.
 10. Rutherford EJ, Hill ADK, Hopkins AM. Adhesion in Physiological, Benign and Malignant Proliferative States of the Endometrium: Microenvironment and the Clinical Big Picture. *Cells.* 2018;7(5): pii E43.
 11. Rocha AL, Carrarelli P, Pascalis F. Activin A stimulates interleukin 8 and vascular endothelial growth factor release from cultured human endometrial stromal cells possible implications for the pathogenesis of endometriosis. *Reprod Sci.* 2012;19(8):832-838.

Статья поступила 19.01.2019 г., принята к печати 20.05.2019 г.
Рекомендована к публикации Т.В. Латышевой

Информационная страница

Левкович Марина Аркадьевна, доктор медицинских наук, доцент, ведущий научный сотрудник отдела медико-биологических проблем в акушерстве, гинекологии и педиатрии Научно-исследовательского института акушерства и педиатрии ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону.

Ермолова Наталья Викторовна, доктор медицинских наук, доцент, начальник акушерско-гинекологического отдела Научно-исследовательского института акушерства и педиатрии ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону.

Крукиер Ирина Ивановна, доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник отдела медико-биологических проблем в акушерстве, гинекологии и педиатрии Научно-исследовательского института акушерства и педиатрии ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону.

Аванесова Татевик Григорьевна, аспирант акушерско-гинекологического отдела научно-исследовательского института акушерства и педиатрии ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону.

Никашина Анастасия Александровна, кандидат биологических наук, научный сотрудник отдела медико-биологических проблем в акушерстве, гинекологии и педиатрии Научно-исследовательского института акушерства и педиатрии ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону.

INDICATORS OF ACTIVIN A IN PATIENTS WITH EXTERNAL GENITAL ENDOMETRIOSIS

Materials of 15th International Interdisciplinary Congress on Allergology and Immunology (May 22–24, 2019, Moscow)

Levkovich M.A., Ermolova N.V., Krukier I.I., Avanesova T.G., Nikashina A.A.

Rostov State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Research Institute of Obstetrics and Pediatrics; 43, Mecnikov str., 344012, Rostov-on-Don, Russia

Key words: external genital endometriosis, activin A, blood serum, peritoneal fluid

Actuality. External genital endometriosis (EGE), leading to functional and structural changes in the reproductive system and infertility, takes the 3rd place in the structure of gynecological pathology.

Objective. To determine the local and systemic level of activin A in patients with external genital endometriosis.

Materials and methods. The study included 71 patients with EGE, who were divided into two groups: 1 group – patients with I–II stages (n=31); 2 – patients with III–IV stages (n=40). The control group included 24 patients without EGE. The determination of the level of activin A in the serum and peritoneal fluid was performed by enzyme immunoassay using DSL test systems (USA).

Results. In the blood serum the level of activin A exceeded in patients of both studied groups compared the control group, but the most evident changes were observed in patients with stage III–IV of EGE. In the study of peritoneal fluid an increase in activin A was found only in patients in the 2nd group.

Conclusion. An increase of serum and peritoneal fluid activin A level was associated with the risk of developing of EGE in patients of reproductive age.