

О.В. Мурашко¹, О.К.Кулага², И.В. Горудко³, Д.В. Григорьева³, О.В. Бичан³

ОПРЕДЕЛЕНИЕ АКТИВНОСТИ МИЕЛОПЕРОКСИДАЗЫ У ЖЕНЩИН С КИСТОЗНЫМИ ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫМИ ОПУХОЛЯМИ ЯИЧНИКОВ

ГУ «РНПЦ РМ и ЭЧ», г. Гомель,¹

УО «Белорусский государственный медицинский университет»²,

УО «Белорусский государственный университет»³

Целью нашей работы явилось исследование у пациенток с кистозными доброкачественными опухолями яичников активности одного из ранних маркеров воспалительного процесса в организме человека – миелопероксидазы (МПО). В ходе работы было обследовано 92 женщины репродуктивного возраста, с клинико-anamnestическими данными о хронических воспалительных заболеваниях органов малого таза в сочетании с фолликулярными кистами, кистами желтого тела, эндометриодными кистами и мультифолликулярными яичниками. Активность МПО определяли разработанным ранее спектрофотометрическим методом с использованием субстрата о-DA и специфического ингибитора МПО (гидразида 4-аминобензойной кислоты). При исследовании активности МПО мы наблюдали, достоверные различия в уровнях этого фермента у пациентов до и после проведенного комплексного противовоспалительного лечения. Это позволило сделать вывод о том, что уровни активности МПО плазмы крови являются маркером воспалительных процессов и могут применяться на этапе амбулаторной помощи для уточнения диагноза и определения тактики ведения пациентов.

Ключевые слова: кистозные доброкачественные опухоли яичников, воспаление, миелопероксидаза, церулоплазмин

O. V. Murashko, O.K. Kulaga, I. V. Gorudko, D. V. Grigoriev, O. V. Bichan **DETERMINATION OF ACTIVITY MIELOPEROXIDASIS AT WOMEN WITH CYS- TIC OVARIAN TUMORS**

The purpose of our work was research at patients with cystic ovarian tumors of activity of one of early markers of inflammatory process in a human body – mieloperoxidase (MPO) during work 92 women of reproductive age, with cliniko-anamnestichesky data on chronic inflammatory diseases of bodies of a small basin in combination with follicular cysts, cysts of a yellow body, endometrioidny cysts and multifollicular ovarii were surveyed. Activity of MPO determined by developed earlier spektrofotometrichesky method with use of a substratum of o-DA and the MPO specific inhibitor (hydrazide of 4-aminobenzoynny acid). At research of activity of MPO we observed, reliable distinctions in levels of this enzyme at patients before the carried-out complex anti-inflammatory treatment. It allowed to draw a conclusion that levels of activity of MPO of plasma of blood are a marker of inflammatory processes and can be applied at a stage of the out-patient help to specification of the diagnosis and definition of tactics of maintaining patients.

Key words: cystic ovarian tumors, inflammation, mieloperoxidase, ceruloplasmin

Опухоли и опухолевидные образования яичников являются часто встречающейся патологией, и составляют 19,0-25,0% среди всех опухолей женских половых органов [3,5]. Вопросы этиологии и патогенеза опухолей и опухолевидных образований яичников являются достаточно актуальными. Несмотря на многостороннюю изученность опухолей и опухолевидных образований яичников, некоторые проблемы остаются нерешенными. У 62,12% женщин с кистами и 33,11% с кистомами имеются в анамнезе острый или хронический сальпингоофориты, в том числе ассоциированные с урогенитальной инфекцией [2,4]. В связи с этим является целесообразным изучение роли воспаления при формировании опухолей яичников, выработки дифференцированного подхода к диагностике и лечению пациенток репродуктивного возраста. Особенно важным является выявление хронических, подострых форм воспаления генитального тракта и их лечение на амбулаторном этапе. Актуальным при этом видится поиск биохимических маркеров, позволяющих выявлять воспаление при отсутствии клинических проявлений. В имеющейся научной литературе сведений о маркерах воспаления при опухолях и опухолевидных образованиях яичников представлено недостаточно. При этом следует отметить, что воспалительные заболевания ведут к нарушению овари-

ально-менструального цикла, бесплодию (40%), повышению частоты невынашивания (45%) и эктопической беременности (3%) [2,5]. Ежегодно регистрируются около 6 миллионов случаев заболевания опухолями яичников, 55% из них нуждаются в стационарном лечении, у 220 тысяч возникают гнойно-септические осложнения, требующие оперативного вмешательства, при этом 70% из них - в возрасте моложе 25 лет. Сложившаяся ситуация настоятельно требует внедрения в лечебную практику новых современных технологий, учитывающих особенности патогенеза КДОЯ, для уточнения диагноза и совершенствования методов лечения. Работ, посвященных изучению роли и прогностической значимости маркеров неспецифического воспаления у этой категории больных, недостаточно.

Целью нашей работы явилось исследование у пациенток с КДОЯ активности одного из ранних маркеров воспалительного процесса в организме человека – миелопероксидазы.

Материалы и методы

В ходе работы было обследовано 92 женщины (группа I) репродуктивного возраста, с клинико-anamnestическими данными о хронических воспалительных заболеваниях органов малого таза (ХВЗОТ) и длительностью заболевания от

1 месяца до 6 лет в сочетании с фолликулярными кистами, кистами желтого тела, эндометриодными кистами и мультифолликулярными яичниками. Возраст пациенток от 20 до 39 лет (медиана возраста составила 27,4 лет). Обследование и наблюдение проводилось на базе поликлиники ГУ «РНПЦ РМ и ЭЧ». У пациенток выполнен забор крови для исследования уровня лейкоцитов, С-реактивного белка (СРБ), церулоплазмينا (ЦП) и миелопероксидазы (МПО). Исследование церулоплазмينا и миелопероксидазы выполнено на базе кафедры биофизики Белорусского государственного университета. Концентрацию ЦП в сыворотке крови определяли спектрофотометрическим методом по окислению парафенилендиамина.

Содержание С-реактивного белка (СРБ) в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа. Активность МПО определяли разработанным ранее спектрофотометрическим методом с использованием субстрата о-ДА и специфического ингибитора МПО (гидразида 4-аминобензойной кислоты), позволяющего исключить возможный вклад гем-содержащих пероксидаз (главным образом, гемоглобина) [1]. Те же исследования выполнены после лечения через 3-4 месяца у 64 пациенток (группа Ір). Они получали комплексное противовоспалительное лечение, включающее антибактериальную терапию, нитроимидазолы, ферментативные препараты, пробиотики и гепатопротекторы.

От всех пациентов, включенных в исследование, получено информированное согласие. Результаты исследований проанализированы с применением статистической программы «Statistica 6.0». Учитывая характер распределения (оценивали тестом Колмогорова-Смирнова), в работе применяли параметрические методы. Результаты представлены в виде среднего с доверительным интервалом (95%ДИ). Для оценки статистической значимости различий количественных признаков в группах был использован t-критерий Стьюдента. Различия считали значимыми и результаты достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

При гинекологическом осмотре и клиническом обследовании пациенток диагностированы следующие нозологические формы, являющиеся проявлением воспалительного процесса репродуктивной системы: хронический сальпингоофорит – 13 (14,1%) случаев, хронический сальпингоофорит с формированием гидросальпинксов – 2 (3,2%), подострый сальпингоофорит – 18 (19,5%), хронический цервицит – 9 (9,8%), эрозия шейки матки – 14 (15,2%), вульвовагинит – 5 (5,4%), дисбиоз влагалища – 2 (3,2%). У 19 (20,7%) пациенток имело место сочетание подострого сальпингоофорита с цервицитом, у 7 (7,6%) с вульвовагинитом, у 3 (3,3%) с дисбиозом влагалища. Анализ уровня лейкоцитов крови не показал достоверных различий в группах І и Ір. В группе І этот показатель имел следующие значения $6,73 \pm 0,491 \times 10^9 / л$. В группе Ір уровень составил $6,4 \pm 0,296 \times 10^9 / л$. Лейкоцитарная формула была в пределах нормы у всех пациенток, повышение значения палочкоядерных форм выявлено в единичных случаях. Белок острой фазы церулоплазмине не превысил референтных норм и не имел значимых различий у пациенток І и Ір группы. Лишь в единичных случаях имело место повышение данного белка до 61,5 мг%. Синтез церулоплазмине заметно стимулируется эстрогенами (беременность, терапия эстрогенами). Церулоплазмине относится к острофазным реактантам. Концентрация его в крови повышается во время воспаления, инфекции, травматических состояний — в результате активации транскрипции гена церулоплазмине α -интерфероном и цитокинами. Уровень С-реактивного белка не имел значимых различий в группах І и Ір и составил соответственно в І группе $2,33 \pm 0,4904$ и в группе Ір $1,3 \pm 0,264$. При анализе уровня СРБ выявле-

ны единичные случаи его превышения у 5 пациенток с поликистозными яичниками и нарушением жирового обмена. Исследование активности миелопероксидазы спектрофотометрическим методом дало нам следующие результаты: выполнен анализ 89 образцов сыворотки крови І и 35 образцов Ір группы. При исследовании активности МПО мы наблюдали, что данный показатель достоверно был увеличен в сыворотке крови пациентов І группы и снижался в группе Ір после проведения терапии ($P < 0,05$). Миелопероксидаза (МПО) является одной из самых изученных эндогенных пероксидаз млекопитающих. Основной функцией МПО в организме является защита от внешней инфекции, однако при ряде условий она может вызывать повреждение собственных тканей организма в очагах воспаления [1]. Молекула МПО (М 150 кД) состоит из двух идентичных, соединенных между собой дисульфидной связью, димеров, каждый из которых содержит гликозилированную тяжелую б-субъединицу (57 кД) с ковалентно связанным гемом (протопорфирин ІХ с ионом железа в центре) и негликозилированную легкую в-субъединицу (12 кД) [1]. Данный фермент содержится в азурофильных гранулах нейтрофилов (до 5% сухого веса клетки), а также в моноцитах и некоторых типах тканевых макрофагов. При наличии воспаления уровень свободной МПО в крови повышается. Будучи катионным белком, МПО может связываться с отрицательно-заряженной клеточной мембраной, в частности эндотелиальной, и при наличии субстрата может вызывать окислительные повреждения тканей организма в очагах воспаления [1]. В клинической практике активность МПО нейтрофилов служит маркером интенсивности воспалительных процессов, а также является перспективным диагностическим и прогностическим показателем при ряде заболеваний и патологических состояний. С другой стороны, снижение и исчезновение активности МПО сопровождается падением резистентности организма к инфекции, что является одним из ведущих факторов генерации патологического процесса [1].

При анализе клинической картины мы наблюдали отсутствие опухолевидных процессов в яичниках, что подтверждалось результатами специального гинекологического обследования и результатами УЗИ малого таза. Можно предположить, что опухолевидные ретенционные образования возникают на фоне воспаления в тканях и органах репродуктивной системы, а определение активности МПО является информативным для оценки наличия и даже интенсивности воспалительных процессов. Исследования других выше перечисленных показателей не явились информативными.

В клинической практике подострые и хронические формы воспаления репродуктивных органов, как правило, не сопровождаются изменениями в уровне лейкоцитов и лейкоцитарной формулы крови, в уровнях СРБ. Повышения СРБ и ЦП характерны для острых процессов. В настоящее время хорошо известны иммунохимические способы определения количества освобожденной лейкоцитами МПО, основанные на иммуноферментном методе анализа (ИФА). Эти способы основываются на количественном выявлении МПО с применением моноклональных антител к этому ферменту. Однако ИФА является дорогостоящим методом, требующим наличия иммуноферментного анализатора, который имеется не в каждой клинике, его осуществление требует выполнения большого числа подготовительных операций. Но главное, данный метод не позволяет оценить функциональную активность МПО. Представленный в работе способ позволяет быстро и реально определить активность МПО. Определение данного параметра может быть использовано в качестве маркера воспаления у пациентов, относящихся к группе риска по развитию опухолевидных образований яичников, а также даст возможность оптимизировать подходы к лечению у пациенток с наличием последних.

Оригинальные научные публикации

Выводы

1. Опухолевидные образования яичников у женщин могут являться свидетельством наличия подострого (либо латентного) течения воспалительного процесса репродуктивных органов.

2. Уровни активности миелопероксидазы плазмы крови являются маркером воспалительных процессов и могут применяться на этапе амбулаторной помощи для уточнения диагноза и определения тактики ведения пациентов.

Литература

1. Горудко, И.В., Черкалина О.С., Соколов А.В., Пулина М.О., Захарова Е.Т., Васильев В.Б., Черенкевич С.Н., Панасенко О.М. Новые подходы к определению концентрации и пероксидазной активности миелопероксидазы в плазме крови человека // Биоорг. химия. – 2009. – Т. 35, №5. – С. 1-11.

2. Кулага, О.К. Роль воспаления в формировании эндокринных расстройств в акушерстве и гинекологии/ О.К. Кулага, Ю.Е. Демидчик

// Репродуктивное здоровье: тезисы IX съезда акушеров, гинекологов и неонатологов Республики Беларусь «Инновации в акушерстве, гинекологии и неонатологии» Минск, 15-16 ноября 2012г./Репродуктивное здоровье Восточная Европа. – №5 - 2012 – С.121-124.

3. Кулаков, В.И., Гатаулина Р.Г., Сухих Г.Т. Изменения репродуктивной системы и их коррекция у женщин с доброкачественными опухолями и опухолевидными образованиями яичников. – М.: Триада – X – 2005. – С.70-106.

4. Носенко, Е.Н. Некоторые вопросы классификации, эпидемиологии и патогенеза доброкачественных кистозных образований у девочек-подростков и женщин активного репродуктивного возраста / Е.Н. Носенко // Новости медицины и фармации. Гинекология. Доброкачественные образования. – 2008 (тематический номер). – С. 253

5. Шабрина, О.В., Соломатин Д.В., Братчикова О.В. Факторы риска возникновения яичниковых образований // Вестник Российского государственного медицинского университета. Специальный выпуск. – 2008. – №3 (62). – С. 70-71.

Поступила 11.10.2013 г.