

Порівняльні клінічні та молекулярно-генетичні особливості аденоміозу та ендометріом

П. М. Прудников

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ

Мета дослідження: визначення ролі алельних варіантів генів CYP19, GSTT1, GSTM1, p53 у патогенезі і клінічному перебігу аденоміозу і ендометріом яєчників.

Матеріали та методи. Було обстежено 100 жінок з генітальним ендометріозом і 50 жінок без даного захворювання. Групу 1 склали 50 жінок з аденоміозом, середній вік – 44,9±0,7 року, групу 2 склали 50 жінок з ендометріомами яєчників, середній вік – 32,6±0,8 року. З них 10 хворих з рецидивом ендометріоми яєчника після комбінованого лікування. Діагноз у всіх хворих верифіковано інтраопераційно і за результатами гістологічного дослідження. Контрольна група була сформована з 50 жінок, при обстеженні яких був виключений генітальний ендометріоз, без клінічних проявів порушень оваріально-менструальної функції, у віці від 17 до 35 років.

Результати. У результаті проведеного аналізу поліморфних варіантів гена глутатіон-S-трансферази M1 не виявлено статистично достовірних відмінностей в частотах делецій між групою пацієнток з аденоміозом і групою контролю (52,0% і 42,0% відповідно). Частота нульового генотипу в групі хворих практично не відрізнялася від частоти популяції. Частота гомозигот за нульовим алелем гена глутатіон-S-трансферази T1 була дещо вищою у групі пацієнток з аденоміозом у порівнянні з групою контролю (34,0% і 22,0% відповідно).

Під час аналізу гена глутатіон-S-трансферази M1 у групі пацієнток з ендометріомами яєчників також не виявлено статистично значущих відмінностей з контрольною групою щодо частоти нульових генотипів (54,0% і 42,0% відповідно).

Висновки. Отже, ні за одним з генів GST не виявлено достовірних відмінностей між групами хворих і групою здорових жінок, що дещо різниться з даними літератури. Можливо, це можна пояснити тим, що до аналізованої групи увійшли пацієнтки з важким ендометріозом IV стадії, тоді як у попередніх дослідженнях проводили аналіз ендометріозу в цілому, без врахування стадії захворювання.

Ключові слова: аденоміоз, ендометріома, клініка, генетика.

Незважаючи на вікову історію вивчення різних аспектів проблеми ендометріозу, це захворювання залишається однією з центральних медико-соціальних проблем. Ендометріоз посідає третє місце у структурі гінекологічної захворюваності, негативно впливаючи на психоемоційний стан, знижуючи працездатність і репродуктивну функцію у більше ніж 50% жінок репродуктивного віку [1, 2].

Протягом останнього десятиліття відзначено зростання частоти захворювання ендометріозом, а також «омолодження» контингенту хворих. Проте точно визначити поширеність цього захворювання важко, оскільки немає чітких статистичних даних [3, 4].

Останніми роками генітальний внутрішній ендометріоз тіла матки (аденоміоз) прийнято розглядати як особливе захворювання, яке суттєво відрізняється від зовнішнього ендометріозу за патогенезом, епідеміологією і клінічною картиною [5–7].

Генітальний ендометріоз справедливо розглядається як типовий представник мультифакторіальних захворювань, генна мережа якого складна і різноманітна. Вона включає різні гени метаболізму (детоксикації), гени, відповідальні за імунний статус, ендокринні функції, гени міжклітинних взаємодій, проонкогени. Патологічні ефекти варіантів мутантів цих генів значною мірою провокуються дією несприятливих чинників зовнішнього середовища [1–7]. У даному дослідженні передбачалося вивчити асоціацію генів GSTT1, GSTM1, CYP19, p53 з розвитком генітального ендометріозу. Вибір даного спектра генів був зумовлений їхньою важливою роллю у розвитку багатьох пухлинних захворювань.

Мета дослідження: визначення ролі алельних варіантів генів CYP19, GSTT1, GSTM1, p53 у патогенезі і клінічному перебігу аденоміозу і ендометріом яєчників.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Обстежено 100 жінок з генітальним ендометріозом і 50 жінок без даного захворювання. Групу 1 склали 50 жінок з аденоміозом, середній вік – 44,9±0,7 року; групу 2 склали 50 жінок з ендометріомами яєчників, середній вік – 32,6±0,8 року. З них 10 хворих з рецидивом ендометріоми яєчника після комбінованого лікування. Діагноз у всіх хворих верифіковано інтраопераційно і за результатами гістологічного дослідження. Контрольна група була сформована з 50 жінок, при обстеженні яких був виключений генітальний ендометріоз, без клінічних проявів порушень оваріально-менструальної функції, у віці від 17 до 35 років.

Для встановлення діагнозу застосовували загальноклінічні, ультразвукові, рентгенологічні, ендоскопічні методи обстеження. У ході виконаної роботи проведені спеціальні методи досліджень: визначення рівня CA-125 у сироватці крові, молекулярно-генетичне дослідження генів GSTM1, GSTT1, P53, CYP19 за загальноприйнятими методиками [6, 7].

Визначення достовірності відмінностей між порівнюваними групами або підгрупами за частотами генотипів і алелів виконували за допомогою критерію χ^2 за стандартною формулою з урахуванням поправки Йетса для парних порівнянь і поправки Бонферроні для множинних порівнянь з контрольною групою. У разі наявності достовірних відмінностей між контролем (або вибіркою популяції) і досліджуваною групою обчислювали коефіцієнт співвідношення шансів (odds ratio – OR). Значення OR стосовно наших даних свідчить, у скільки разів вірогідність наявності даного генотипу у хворих перевищує вірогідність його наявності в контрольній групі, або ж у скільки разів вище вірогідність мати те або інше захворювання, маючи певний генотип [6, 7].

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Було проведено вивчення клінічних характеристик двох форм генітального ендометріозу: аденоміозу і ендометріом яєчників. При порівнянні клінічних проявів захворювання були виявлені достовірні відмінності у досліджуваних групах. Відзначено, що у хворих з аденоміозом майже у 2 рази

частіше спостерігалися рясні менструації у порівнянні з пацієнтками з ендометріомами яєчників ($70,0 \pm 6,2\%$ і $36,0 \pm 5,9\%$ відповідно; $p < 0,001$). Перименструальні кров'яні виділення спостерігалися достовірно частіше у $64,0 \pm 6,5\%$ хворих з аденоміозом у порівнянні з $40,0 \pm 6,1\%$ пацієнток з ендометріомами яєчників ($p < 0,01$). Нерегулярний менструальний цикл був діагностований майже у половини жінок з аденоміозом і лише в $1/3$ хворих з ендометріомами яєчників.

За даними літератури, серед клінічних проявів генітального ендометріозу больовий синдром є найбільш частим симптомом (у $41,4$ – $88,4\%$ випадків) [1, 4]. Згідно з даними дослідженнями больовий синдром різного ступеня вираженості спостерігався більш ніж у половини пацієнток з аденоміозом і з ендометріомами яєчників. Напередодні менструації відзначали відчуття тяжкості у нижніх відділах живота $88,0 \pm 4,3\%$ жінок з аденоміозом, що майже у 4 рази частіше, ніж у хворих з ендометріомами яєчників ($p < 0,001$). Майже у половини пацієнток з аденоміозом були скарги на іррадіацію болю у поперекову область і пряму кишку, що достовірно частіше, ніж у пацієнток з ендометріомами яєчників ($26,0 \pm 5,4\%$; $p < 0,05$). Біль під час статевих контактів (диспареунія) відзначено у 2 рази частіше у хворих з аденоміозом ($56,0 \pm 6,7\%$), ніж у пацієнток з ендометріомами яєчників ($22,0 \pm 2,15$; $p < 0,01$). Лише у пацієнток з ендометріомами яєчників біль локалізувався у клубовій області на стороні пошкодження придатків і мав «нижчий» характер ($p < 0,001$).

Відомості про поєднання генітального ендометріозу з безпліддям досить суперечливі. Частота безпліддя при генітальному ендометріозі коливається від 30 – 40% до 70 – 80% [1–7]. За отриманими даними, у більшості пацієнток з ендометріозом безпліддя не пов'язане з пошкодженням маткових труб. У $94,0\%$ пацієнток з ендометріомами яєчників двостороння прохідність маткових труб була збережена. Отримані дані дозволяють припустити, що у більшості пацієнток з ендометріозом це є чинником, який зумовлює ретроградну занедбаність менструальної крові, що, згідно з теорією імплантації Sampson, може бути причиною виникнення і прогресу захворювання.

Безпліддя у хворих з ендометріомами яєчників ($58,0\%$) було діагностовано достовірно частіше, ніж у хворих з аденоміозом (13% ; $p < 0,001$). Первинним безпліддя діагностували у $78,0 \pm 5,1\%$ пацієнток з ендометріомами яєчників, що у 3,5 рази частіше в порівнянні з жінками з аденоміозом ($22,0 \pm 2,6\%$; $p < 0,001$). Тоді як вторинне безпліддя діагностували у 2,5 рази частіше у хворих з аденоміозом, ніж у пацієнток з ендометріомами яєчників ($70,0 \pm 6,2\%$ і $28,0 \pm 2,6\%$ відповідно; $p < 0,01$).

Первинне безпліддя тривалістю 7–9 років зареєстровано у $50,0\%$ всіх хворих, тоді як вторинне безпліддя мало подібну тривалість у $4,0\%$ випадків ($p < 0,01$). Вторинне безпліддя з тривалістю 4–6 років діагностували достовірно частіше ($p < 0,01$). Отримані дані ще раз свідчать про необхідність більш раннього направлення пацієнток з безпліддям на обстеження, у тому числі лапароскопічне, для виявлення його причин і своєчасної діагностики генітального ендометріозу.

При зіставленні даних акушерського анамнезу у групі хворих аденоміозом було зареєстровано 100 вагітностей, з них пологами закінчилися лише 30 ($30,0 \pm 2,4\%$), тоді як в групі пацієнток з ендометріомами яєчників вагітностей було у 2 рази менше ($16,0\%$), але при цьому майже половина з них закінчилася пологами ($42,0 \pm 3,6\%$). Велику частоту вагітностей у групі хворих з аденоміозом можна пояснити тим, що середній вік початку захворювання за цієї форми ендометріозу був вищий, і період «здорового репродуктивного віку» у пацієнток з аденоміозом продовжувався довше.

Частота штучних та мимовільних абортів достовірно не відрізнялася у жінок двох досліджуваних груп. Згідно з дани-

ми літератури, ризик розвитку аденоміозу зростає у жінок з частими внутрішньоматковими втручаннями і хірургічними операціями на статевих органах [1, 3]. Проведений порівняльний аналіз акушерського статусу хворих і відсутність значущих відмінностей у частотах внутрішньоматкових втручань у пацієнток різних груп не підтвердив той факт, що часті внутрішньоматкові втручання і хірургічні операції на статевих органах є чинником ризику виникнення аденоміозу.

На сьогодні найбільш раціональним підходом до лікування ендометріом яєчників є комбіноване (хірургічне, гормональне і імунологічне) лікування, причому хірургічне видалення ендометріом є першим і обов'язковим етапом терапії. Одним з сучасних методів слід вважати лапароскопію, яка відіграє важливу роль як в об'єктивній діагностиці, так і в малоінвазивному хірургічному лікуванні ендометріом.

Лапароскопічні операції були виконані лише пацієнткам з ендометріомами яєчників ($p < 0,001$). Тоді як операції з розтином черевної порожнини були виконані у 2 рази частіше у хворих з аденоміозом, ніж у жінок з ендометріомами ($56,0 \pm 6,7\%$ і $24,0 \pm 5,3\%$ відповідно; $p < 0,01$).

У 42 пацієнток ($84,0 \pm 4,5\%$) з ендометріомами яєчників об'єм хірургічного втручання обмежився цистектомією, у 8 пацієнток цієї самої групи ($16,0 \pm 1,6\%$) – аднексектомією. Екстирпація матки виконана у 32 ($64,0\%$) пацієнток з 50 з аденоміозом, що зумовлене тяжкістю даного захворювання. Висока частота розширеного хірургічного втручання свідчить про пізню діагностику і поєднання аденоміозу з іншими гінекологічними захворюваннями.

У групі пацієнток з аденоміозом у 3 рази частіше спостерігалася міома матки, ніж у групі хворих з ендометріомами яєчників ($42,0 \pm 6,7\%$ і $16,0 \pm 4,6\%$ відповідно; $p < 0,01$). Поліпи ендометрія діагностували у кожній третій пацієнтки з аденоміозом і лише в кожній десятій – з ендометріомами яєчників ($p < 0,01$). Пухлиноподібні утворення яєчників виявляли достовірно частіше у групі жінок з аденоміозом у порівнянні з групою пацієнток з ендометріомами яєчників ($20,4 \pm 5,5\%$ і $1,5 \pm 1,5\%$ відповідно; $p < 0,01$). Відзначена велика частота ($46,2\%$ – майже у кожній другій пацієнтки) двосторонніх ендометріодних кіст яєчників.

У дослідженні був проведений аналіз асоціації важких форм генітального ендометріозу з поліморфізмом генів 2-ї фази системи детоксикації (GSTM1, GSTT1), а також проонкогенів CYP19 і p53.

Важлива роль поліморфізму генів системи детоксикації і проонкогенів у розвитку патології встановлена для багатьох онкологічних і неонкологічних захворювань. Зважаючи, що ендометріоз є мультифакторіальним захворюванням, а також враховуючи його пухлинну природу, було припущено, що поліморфізм генів GSTM1, GSTT1, CYP19, p53 можна пояснити очевидні індивідуальні відмінності відносно походження і клінічного перебігу ендометріом яєчників і аденоміозу.

Досліджені гени GSTM1 і GSTT1 кодують дві різні форми глутатіон-S-трансферази M1 і T1. На сьогодні відомі поліморфні варіанти генів GSTM1 і GSTT1, так звані нульові алелі, які на рівні фенотипу в гомозиготному стані призводять до відсутності білкових продуктів. Ферменти, що кодуються генами GSTM1, GSTT1, відіграють важливу роль у другій фазі системи детоксикації ксенобіотиків.

У результаті проведеного аналізу поліморфних варіантів гена глутатіон-S-трансферази M1 не виявлено статистично достовірних відмінностей в частотах делецій між групою пацієнток з аденоміозом і групою контролю ($52,0\%$ і $42,0\%$ відповідно). Частота нульового генотипу в групі хворих практично не відрізнялася від частоти популяції. Частота гомозигот за нульовим алелем гена глутатіон-S-трансферази T1 була дещо вищою у групі пацієнток з аденоміозом у порівнянні з групою контролю ($34,0\%$ і $22,0\%$ відповідно).

Під час аналізу гена глутатіон-S-трансферази M1 у групі пацієнток з ендометріозом яєчників також не виявлено статистично значущих відмінностей з контрольною групою щодо частоти нульових генотипів (54,0% і 42,0% відповідно).

ВИСНОВКИ

Результати проведених досліджень свідчать, що ні за одним з генів GST не виявлено достовірних відмінностей

Сравнительные клинические и молекулярно-генетические особенности аденомиоза и эндометриом

П.М. Прудников

Цель исследования: определение роли аллельных вариантов генов CYP19, GSTT1, GSTM1, p53 в патогенезе и клиническом течении аденомиоза и эндометриом яичников.

Материалы и методы. Было обследовано 100 женщин с генитальным эндометриозом и 50 женщин без данного заболевания. Группу 1 составили 50 женщин с аденомиозом, средний возраст – 44,9±0,7 года; группу 2 составили 50 женщин с эндометриомами яичников, средний возраст – 32,6±0,8 года. Из них 10 больных с рецидивом эндометриоза яичника после комбинированного лечения. Диагноз у всех больных верифицирован интраоперационно и по результатам гистологического исследования. Контрольная группа была сформирована из 50 женщин, при обследовании которых был исключен генитальный эндометриоз, без клинических проявлений нарушений овариально-менструальной функции, в возрасте от 17 до 35 лет.

Результаты. В результате проведенного анализа полиморфных вариантов гена глутатіон-S-трансферази M1 не обнаружено статистически достоверных различий в частотах делеций между группой пациенток с аденомиозом и группой контроля (52,0% и 42,0% соответственно). Частота нулевого генотипа в группе больных практически не отличалась от частоты популяции. Частота гомозигот по нулевому аллелю гена глутатіон-S-трансферази T1 была несколько выше в группе пациенток с аденомиозом по сравнению с группой контроля (34,0% и 22,0% соответственно).

При анализе гена глутатіон-S-трансферази M1 в группе пациенток с эндометриомами яичников также не выявлено статистически значимых различий с контрольной группой по частоте нулевых генотипов (54,0% и 42,0% соответственно).

Заключение. Таким образом, ни по одному из генов GST не выявлено достоверных различий между группами больных и группой здоровых женщин, что несколько различается с данными литературы. Возможно, это можно объяснить тем, что в анализируемую группу вошли пациентки с тяжелым эндометриозом IV стадии, тогда как в предыдущих исследованиях проводили анализ эндометриоза в целом, без учета стадии заболевания.

Ключевые слова: аденомиоз, эндометриома, клиника, генетика.

між групами хворих і групою здорових жінок, що дещо різниться з даними літератури. Певно, це можна пояснити тим, що до аналізованої групи увійшли пацієнтки з важким ендометріозом IV стадії, тоді як в попередніх дослідженнях проводили аналіз ендометріозу в цілому, без урахування стадії захворювання. Можливо, у разі розвитку важких форм захворювання можуть існувати якісь інші, серйозніші поломки у геномі, що і буде науковим напрямом подальших досліджень.

Comparative clinical and moleculare-genetic features adenomyose and endometrioma

P.M. Prudnikov

The objective: role definition allele variants of genes CYP19, GSTT1, GSTM1, p53 in pathogenesis and a clinical current adenomyose and endometrioma ovariums.

Patients and methods. 100 women with genital endometriosis and 50 women without the given disease are surveyed. The group 1 was made by 50 women with adenomyose, middle age has made them – 44,9±0,7 years, group 2 50 women with endometrioma ovariums have made, middle age 32,6±0,8 years. From them 10 patients with relapse endometrioma ovariums after the combined treatment. The diagnosis at all patients is verified intraoperative and by results of histologic research. The control group has been generated from 50 women at which inspection has been excluded genital endometriosis, without clinical displays of infringements ovariale-menstruale functions, at the age from 17 till 35 years.

Results. The analysis of polymorphic variants of the gene glutathione-S-transferase M1 no statistically significant differences in frequencies deletions between the group of patients with adenomyosis and control group (52.0% and 42.0% respectively). Null genotype frequency in patients did not differ from the frequency of the population. The frequency of homozygotes for the null allele of the gene glutathione-S-transferase T1 was somewhat higher in the patients with adenomyosis compared to the control group (34.0% and 22.0% respectively).

When analyzing the gene glutathione -S-transferase M1 in the group of patients with ovarian endometrioma also no statistically significant differences from the control group on the frequency of zero genotypes (54.0% and 42.0% respectively).

Conclusion. Results of the spent researches testify that on one of genes GST is not revealed authentic distinctions between groups of sick and healthy women that differs with the literature data a little. Apparently, it is possible to explain it to that the analyzed group included patients with a heavy endometriosis of IV stage whereas in the previous researches carried out the endometriosis analysis as a whole, without a disease stage. Probably, at development of heavy forms of disease there can be any other more serious breakages in genome, as is a scientific direction of our further researches.

Key words: adenomyose, endometrioma, clinic, genetics.

Сведения об авторе

Прудников Павел Михайлович – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9; тел.: (068) 541-03-80. E-mail: p.prudnikov@ukr.net

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Адамян Л.В. Эндометриозы: Руководство для врачей / Л.В. Адамян, В.И. Кулаков. – М.: Медицина, 2008. – 317 с.
- Айламазян Э.К. Генитальный эндометриоз: новые подходы к терапии: Руководство для врачей / Э.К. Айламазян, С.А. Сельков, М.И. Ярмолинская. – СПб., 2013. – 25 с.
- Актуальные вопросы гинекологии / Под ред. Е.В. Коханевич. – К.: ООО «Книга-плюс», 2008. – 161 с.
- Баскаков В.П. Эндометриозная болезнь / В.П. Баскаков, Ю.В. Целев, Е.Ф. Кира. – Санкт-Петербург: ООО «Издательство Н-Л», 2012. – 452 с.
- Беженарь В.Ф., Повзун С.А., Фридман Д.Б. Анализ эффективности спометриоза

- Акушерство и гинекология. – 2010. – № 5. – С. 181–191.
- Радзинский В.Е., Сорокина А.В., Жилина Н.В. Иммунологические и генетические детерминанты аденомиоза с позиции доказательной медицины // Вестник РУДН, Серия Медицина, Акушерство и гинекология. – 2010. – № 6. – С. 138–145.

Статья поступила в редакцию 11.04.2016