



# СУЧАСНІ АСПЕКТИ ЕТИОПАТОГЕНЕТИЧНОЇ ТЕРАПІЇ ВНУТРІШНЬОГО ГЕНІТАЛЬНОГО ЕНДОМЕТРІОЗУ В ЖІНОК ІЗ ДИСГОРМОНАЛЬНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ МОЛОЧНИХ ЗАЛОЗ

Л.М. Маланчук, В.М. Мартинюк, С.Л. Маланчук  
Державний вищий навчальний заклад «Тернопільський державний медичний університет  
імені І.Я. Горбачевського МОЗ України»

## Резюме

У статті наведено результати дослідження, які дозволили доповнити патогенетичну концепцію розвитку внутрішнього генітального ендометріозу в жінок із фіброзно-кістозною мастопатією на тлі порушення регуляції молекулярно-генетичних процесів, дисгормонемії та імунного дисбалансу. Науково обґрунтовано доцільність та вперше доведено клінічну ефективність застосування дієногесту в поєднанні з імуномодулюючим і таргетним препаратом у жінок репродуктивного віку з внутрішнім генітальним ендометріозом та фіброзно-кістозною мастопатією з урахуванням поліморфізму генів II фази системи детоксикації.

## Ключові слова

Генітальний ендометріоз, фіброзно-кістозна мастопатія, гени *GSTT1*, *GSTM1*.

Актуальність проблеми доброякісних процесів органів репродуктивної системи зумовлена їх високою частотою в жіночій популяції та порушенням генеративної функції, яка, за даними різних авторів, коливається від 10 до

© Л.М. Маланчук, В.М. Мартинюк, С.Л. Маланчук

15% [1]. Протягом останніх років спостерігається тенденція до зростання патології молочних залоз поряд із захворюваннями органів малого таза. Відповідно до статистичних даних, частота дисгормональних захворювань молочних залоз серед жінок фертильно-

го віку виявляється в 14-42%, а в осіб, що страждають на різні гінекологічні захворювання, — у 76-98%. Сучасний погляд на цю проблему дає розуміння про значну поширеність генітального ендометріозу як патології з численними проявами, що можуть бути властивими жінкам репродуктивного віку, із залученням у процес майже всіх органів та систем організму.

Традиційно вважалося, що основна роль у розвитку ендометріозу належить незбалансованій естрогенній стимуляції. Однак існують свідчення щодо існування й інших механізмів формування цього процесу, пов'язаних із локальним порушенням клітинної проліферації та поліморфізмом генів II фази системи детоксикації, які характеризуються великою варіабельністю молекулярної структури ДНК [2]. Вивчення молекулярних механізмів розвитку гіперпластичних процесів є однією зі сфер молекулярної медицини, що в подальшому може сприяти формуванню базових критеріїв вибору лікарських засобів, що мають цілеспрямовану дію на патологічно змінені клітини-мішені.

Ураховуючи недостатню ефективність гормонального лікування доброякісних захворювань органів репродуктивної системи, перспективним є пошук препаратів, що мають імуномодулюючу дію, та медикаментозних засобів, що чинять цілеспрямовану дію на молекулярні механізми розвитку даної патології і водночас позбавлені негативних реакцій.

Численні дослідження останніх років присвячені фітонутрієнтам — речовинам рослинного походження, що мають здатність блокувати проліферативну активність на рівні мембран, цитоплазми та ядра клітин-мішеней, тим самим модулюючи сигнальні каскади на транскрипційному рівні. Серед фітонутрієнтів заслуговує на увагу індол-3-карбінол, що міститься в рослинах родини хрестоцвітних (*Cruciferae*) [3, 4].

На сучасному етапі розвитку науки значна увага приділяється вивченню ролі цитокінів при поєднаній гінекологічній патології, адже вони відіграють роль міжклітинних медіаторів у розвитку імунної відповіді при різних фізіологічних та патологічних процесах, ав-

тоїмунних, алергічних, про- та протипухлинних реакціях. Доведено, що імплантація ендометріодних клітин і їхня проліферація відбуваються за умови, якщо в жінки існують порушення гуморального та клітинного імунітету [5, 6]. Тому призначення пацієнтам із внутрішнім генітальним ендометріозом та фіброзно-кістозною мастопатією імуномодулюючих препаратів є патогенетично обґрунтованим.

**Мета дослідження** — підвищити ефективність консервативного лікування внутрішнього генітального ендометріозу в жінок із фіброзно-кістозною мастопатією шляхом розробки комплексної терапії з урахуванням поліморфізму генів II фази системи детоксикації.

## Матеріали та методи

Для досягнення поставленої мети дослідження проводилось у декілька етапів. У ході виконання I етапу нами було проведено ретроспективний аналіз 150 історій хвороби жінок, які перебували на лікуванні з приводу генітального ендометріозу в гінекологічному відділенні КЗ ТОР Тернопільський обласний клінічний перинатальний центр «Мати і дитина».

На II етапі роботи було обстежено 102 жінки репродуктивного віку з внутрішнім генітальним ендометріозом.

На III етапі дослідження були проведені молекулярно-генетичні, гормональні та імунологічні обстеження для ідентифікації генетичного поліморфізму, дисгормонемії та імунодефіциту в жінок, що брали участь у дослідженні.

Лабораторна діагностика проводилась у Міжкафедральній науково-клінічній лабораторії ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України». У всіх пацієнток було отримано добровільну інформовану згоду на забір венозної крові і використання її для проведення дослідження.

Дослідження концентрації в сироватці крові прозапальних цитокінів (ІЛ-6, ІЛ-8 та ФНП- $\alpha$ ) проводилось на імуноферментному стриптовому аналізаторі STATFAX 303 PLUS



(USA) за допомогою наборів реактивів для імуноферментного аналізу (ІФА), виготовлених ЗАТ «Вектор-БЕСТ», і тест-системи для кількісного визначення ФНП- $\alpha$ , розробленої товариством «Укрмед-Дон» (Україна) з Міжнародним сертифікатом ISO S001 I ISO 13485.

Отримані результати обробляли за стандартними методами варіаційної статистики: середня величина ( $M$ ), середня помилка середньої величини ( $m$ ), рівень вірогідності ( $p$ ). Різниця між величинами, які порівнювалися, вважалася вірогідною при  $p \leq 0,05$ .

На IV етапі було розроблено та впроваджено в практику алгоритм ведення жінок із внутрішнім генітальним ендометріозом відповідно до їх генетичної детермінації.

## Результати та їх обговорення

За результатами ретроспективного аналізу ми зробили висновки, що найчастіше генітальний ендометріоз траплявся в жителях міст, робота яких пов'язана з напруженою інтелектуальною діяльністю, — 88,0%. У 92,0% порушення менструального циклу проявлялось у вигляді дисменореї та в 94,6% — хронічного тазового болю. Частота рецидиву ендометріодної хвороби впродовж перших двох років після оперативного втручання зростає в 4,5 рази в жінок, в яких не була застосована гормональна терапія. З метою визначення біомаркерів схильності до ендометріозу нами були проведені медико-генетичні дослідження. Ампліфікацію генетичних послідовностей проводили за допомогою полімеразної ланцюгової реакції.

Таким чином, нами було виявлено, що в 65 (63,7%) жінок із внутрішнім генітальним ендометріозом тіла матки та фіброзно-кістозною мастопатією відмічається делеційний поліморфізм генів II фази системи детоксикації відразу за двома типами генів (*GSTM1* та *GSTT1*), у 10 (9,8%) — за типом *ins/del* та у 27 (26,5%) осіб не спостерігалася поліморфізму *GSTM1* та *GSTT1*.

Групи дослідження формували з урахуванням поліморфізму генів системи детоксикації. До I групи увійшли 37 пацієнок фертильно-го віку з наявністю делецій за геном *GSTT1*,

*GSTM1*, до II групи — 38 жінок із *GSTT1 del* або ж *GSTM1 del*. III групу становили 27 осіб, у яких не було виявлено поліморфізму за двома генами системи детоксикації.

Залежно від поліморфізму генів *GSTM1* та *GSTT1* пацієнткам була запропонована терапія.

На етапі проспективного дослідження було встановлено, що середній вік обстежуваних хворих становив від 22 до 45 років, що відповідає найбільш активному періоду репродуктивної функції жінки. Характеристика професійної діяльності жінок мала такий вигляд: службовців — 55,8%, робітниць — 23,6%, домогосподарок — 12,8%, підприємців — 7,8%.

Оскільки дисгормонемія є домінуючим чинником розвитку захворювань статеві сфери, ми проаналізували характер менструальної функції жінок обстежених груп. Нами було встановлено, що тяжкі менструальні кровотечі турбували 40,5% (15 пацієнок) I групи, 42,1% (16 осіб) II групи та 33,3% (9 жінок) III досліджуваної групи. Менструальні виділення, що мазали, були діагностовані в 64,8% (24 пацієнок) I групи, у 65,7% (25 жінок) II групи та в 62,9% (17 осіб) III групи. Олігоменорея спостерігалася в 16,2% I обстежуваної групи, 18,4% II групи та 11,1% III групи. Дисменорея виявлялась у 94,6% (35 жінок) I групи, у 94,7% (36 осіб) II групи та в 70,4% (19 пацієнок) III досліджуваної групи. Хронічний тазовий біль різного ступеня вираженості спостерігався в 34 (91,9%) пацієнок I, у 36 (94,7%) осіб II і у 24 (88,9%) хворих III групи. Диспареунію відмічали 78,3% пацієнки I групи, 76,3% жінок II групи та 55,5% осіб III групи.

Проаналізувавши спадковий анамнез у найближчих родичів першої лінії обстежуваних пацієнок, виявлено, що в 100% жінок I та II груп спостерігався обтяжений гінекологічний анамнез: за сімейною формою ендометріозу — у 52 (69,3%), лейоміомою матки — у 8 (10,6%), новоутворами органів малого таза — у 21 (28,0%) та дисгормональними захворюваннями молочних залоз — у 64 (85,3%) пацієнок. Щодо осіб III групи, то обтяжений спадковий гінекологічний анамнез спостерігався лише в 5 (18,5%) жінок.

Ураховуючи важливість взаємовідношення центральної та периферичної ланок, що контролюють менструальну функцію, ми вважали за необхідне провести визначення гормональної панелі в пацієток з аденоміозом. Аналізуючи отримані дані, виявлено, що в пацієток із внутрішнім генітальним ендометріозом рівень фолікулостимулюючого гормону вірогідно ( $p \leq 0,05$ ) підвищений в 1,4 раза в I фазу менструального циклу (I група —  $15,2 \pm 0,08$  (мОд/л); II група —  $13,95 \pm 0,05$  (мОд/л); III група —  $13,88 \pm 0,04$  (мОд/л)) та в 1,2 раза відповідно в II фазу менструального циклу ( $14,8 \pm 0,06$ ;  $14,92 \pm 0,04$ ;  $14,0 \pm 0,08$  (мОд/л)).

Дослідження естрогенної насиченості показало, що в усіх пацієток із генітальним ендометріозом спостерігається вірогідне ( $p \leq 0,05$ ) підвищення концентрації естрадіолу як у першій фазі менструального циклу (I група —  $1,06 \pm 0,07$  (нмоль/л); II група —  $0,96 \pm 0,02$  (нмоль/л); III група —  $1,16 \pm 0,05$  (нмоль/л)), так і в другій фазі ( $2,16 \pm 0,06$ ;  $2,28 \pm 0,04$ ;  $2,36 \pm 0,05$  (нмоль/л)) відповідно. Рівень прогестерону в жінок досліджуваних груп був нижчим за лабораторну норму (I група —  $0,42 \pm 0,06$  (нмоль/л); II група —  $0,45 \pm 0,02$  (нмоль/л); III група —  $0,51 \pm 0,04$  (нмоль/л)) у першу фазу та у 2,1 раза ( $3,55 \pm 0,36$ ;  $3,05 \pm 0,28$ ;  $4,22 \pm 0,22$  (нмоль/л)) відповідно в другу фазу менструального циклу.

Дослідження цитокинового гомеостазу показало, що розвиток аденоміозу характеризується значними системними змінами показників прозапальних інтерлейкінів та ФНП- $\alpha$ . Концентрація ІЛ-6 у сироватці крові пацієток I групи була вірогідно ( $p \leq 0,05$ ) підвищеною у 2,2 раза, у жінок II групи — у 2,25 раза, в осіб III групи — у 5,9 раза; ІЛ-8 — у пацієток I групи в 5,6 раза, у жінок II групи — у 5,7 раза та в осіб III групи — у 5,8 раза; ФНП- $\alpha$  — у жінок I групи у 1,5 раза, в осіб II та III групи — у 1,6 раза.

Ураховуючи описані вище генетичні та клініко-лабораторні зміни в жінок із внутрішнім генітальним ендометріозом та фіброзно-кістозною мастопатією, ми запропонували таку комплексну терапію.

Пацієнткам першої групи була запропонована розроблена нами схема лікування,

яка полягала в застосуванні дієногесту в дозі 2 мг по 1 таблетці на день протягом 6 місяців, імунологічного препарату (екстракт ехінацеї сухої — 100 мг, цинку глюконат — 60 мг, аскорбінової кислоти — 70 мг, селенат натрію — 0,044 мг) — по 1 капсулі тричі на день протягом 1 місяця, у поєднанні з таргетним препаратом — індол-3-карбінолом по 1 капсулі 2 рази на день протягом 3 місяців.

II та III досліджувані групи жінок отримували традиційне лікування шляхом застосування гормонального препарату — дієногесту в дозі 2 мг по 1 таблетці на день протягом 6 місяців безперервно.

За даними наших спостережень, відмічалася залежність клінічної ефективності проведеного лікування від генотипів пацієток. Так, протягом 12 місяців спостереження прояви дисменореї спостерігалися в 5,4% пацієток I групи, у 15,7% осіб II та в 3,7% жінок III клінічної групи.

Комплексна терапія значно знижувала кількість рецидивів генітального ендометріозу та фіброзно-кістозної мастопатії. Відповідно до даних нашого спостереження, у II досліджуваній групі зареєстровано 12 випадків рецидиву захворювання, у III — 2 випадки, а в групі I не було жодного випадку рецидивування протягом 12 міс. спостереження.

Після застосування комплексної терапії з 11 безплідних жінок вагітність настала у 8 осіб I групи, у пацієток III групи — у 3 із 5 жінок, у II групі — в 1 випадку з 10 неплідних осіб.

Заслуговує на увагу динаміка змін показників цитокинового профілю периферичної крові у відповідь на запропоновану нами комплексну терапію. Так, протягом 12 місяців після отримання терапії нормалізація показників прозапальних інтерлейкінів та ФНП- $\alpha$  спостерігалась у пацієток I та III групи (табл., рис. 1, 2).

Оцінка стану гормонального гомеостазу свідчила про нормалізацію величин показників після отриманої терапії в сироватці крові у всіх групах пацієток порівняно з аналогічним показником до лікування.

Аналізуючи проведені нами дослідження, простежувалась залежність клінічної ефективності лікування від генотипів досліджу-

## Таблиця

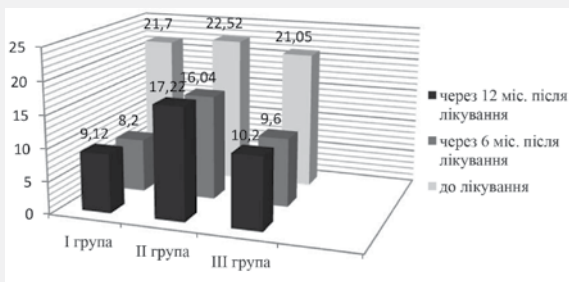
Вміст ІЛ-8 у периферійній крові в жінок обстежених груп

ІЛ-8, пг/мл	До лікування	Через 6 міс. після лікування	p1	Через 12 міс. після лікування	p2
I група	168,24±1,4	22,02±0,25	p≤0,05	22,14±0,22	p≤0,05
II група	171,14±1,6	41,05±0,32	p≤0,05	44,14±0,28	p≤0,05
III група	178,04±2,6	27,45±0,21	p≤0,05	28,05±0,24	p≤0,05

Примітка: p1 — вірогідність між показниками до та через 6 місяців після лікування;  
p2 — вірогідність між показниками через 6 та 12 місяців після лікування.

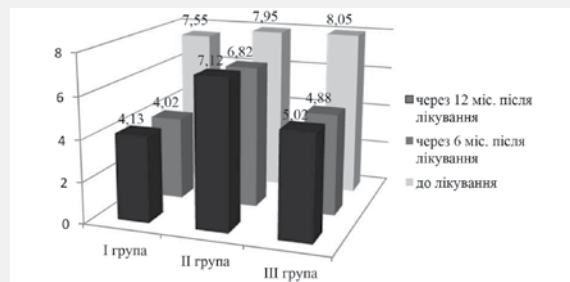
## Рисунок 1

Динаміка змін концентрації ІЛ-6 у сироватці крові хворих осіб (пг/мл)



## Рисунок 2

Динаміка змін концентрації ФНП-α в сироватці крові хворих осіб (пг/мл)



ваних жінок. Також за наявності делеційних поліморфізмів за генами II фази системи детоксикації в пацієнок II групи зниження рівня ІЛ-6, ІЛ-8 та ФНП-α було менш вираженим.

## Висновки

На підставі викладеного вище можна зробити такі висновки:

1. До групи ризику розвитку генітального ендометріозу необхідно включати жінок з обтяженим сімейним анамнезом за цією патологією.

2. До алгоритму обстеження жінок групи ризику доцільно включити визначення «функціонально ослаблених» алельних варіантів генів *GSTM1* та *GSTT1*, що дозволяє прогнозувати не тільки ризик розвитку, але й важкість перебігу даного захворювання.

3. Пацієнткам із генетично детермінованою схильністю до виникнення ендометріозу, високою експресією прозапальних чинників, поряд із гормональним лікуванням, доцільно призначати імуностимулюючу терапію в поєднанні з таргетним препаратом.

Надійшла до редакції 30.05.2018 р.

## Список використаної літератури

1. Гладчук І.З. Нові підходи до вивчення факторів зниження фертильності при гіперпластичних процесах матки / І.З. Гладчук, О.П. Рогачевський, Н.Д. Гарбузенко // Педіатрія, акушерство та гінекологія. — 2012. — Т. 74, № 1. — С. 81-83.
2. Запорожан В.М. Генетична схильність до ендометріозу: від теоретичних моделей до практичного генетичного моніторингу / В.М. Запорожан, О.В. Михайленко // Одеський медичний журнал. — 2008. — № 2. — С. 46-48.
3. Ashok B. Multiple molecular targets of indole-3-carbinol, a chemopreventive anti-estrogen in breast cancer / B. Ashok, Y. Chen, X. Liu // Eur. J. Cancer Prev. — 2002. — № 11. — P. 86-93.
4. Auburn K. Indole-3-carbinol is a negative regulator of estrogen / K. Auburn, S. Fan, L. Goodwin // J. Nutr. — 2003. — № 13. — P. 2470-2475.
5. Siristatidis C. Immunological factors in the genesis of endometriosis / C. Siristatidis, C. Chrelas // Obstetrics and Gynaecological Res. — 2006. — Vol. 32 (2). — P. 162-170.
6. Darai E. Serum and cyst fluid levels of interleukin (IL)-6, IL-8 and tumour necrosis factor-alpha in women with endometriosis and benign and malignant cystic ovarian tumors / E. Darai, R. Detchev, D. Hugol // Human. Reprod. — 2003. — P. 1681-1685.