

УДК 618.14-002:612.017.018]-08-039,73:615.256,3+615,27]-036.8

## КОМБІНАЦІЯ РІЗНИХ ВАРІАНТІВ КОНСЕРВАТИВНОЇ ТЕРАПІЇ ЕНДОМЕТРІОЗУ ТА ЇХ ЕФЕКТИВНІСТЬ

*Корчинська О.О., Криванич Н.В., Костур К.П., Андрашчикова Ш., Рібарова Л.*

*ДВНЗ «Ужгородський національний університет», м. Ужгород;*

*Пряшівський університет у м. Пряшеві, кафедра акушерства, Словацька Республіка*

### Вступ

Ендометріоз - це гормонозалежне гінекологічне захворювання, яке характеризується вираженим больовим синдромом і часто призводить до безпліддя. Больовий синдром виражений дисменореєю (сильний біль при менструації), диспареунією (біль під час або після статевого акту) і хронічними тазовими болями. Ендометріоз значно погіршує якість життя і призводить до серйозних економічних втрат [2, 4, 8, 20].

За даними літератури ця патологія трапляється приблизно у 10% жінок із загальної популяції та майже у 50% жінок, хворих на безпліддя, але точних даних про поширеність ендометріозу в популяції на даний час немає і, можливо, така ситуація не зміниться ще найближчим часом. Це пов'язано з важкістю у діагностиці і частим безсимптомним протіканням захворювання на ранніх стадіях [1, 5, 15, 19].

Незважаючи на надзвичайно велике число досліджень, спрямованих на різні аспекти ендометріозу, до цього часу різні питання етіології і патогенезу, особливості клінічної картини в залежності від локалізації і важкості перебігу, залишаються нез'ясованими і підлягають значним дискусіям. Недостатньо чітко висвітлені дані про порівняльну інформативність різних методів діагностики і виявлення рецидивів, а найголовніше - про ефективність різних методів лікування і реабілітації хворих [3, 6, 7, 9, 11].

Залишається недостатньо вивчений вплив тих чи інших препаратів на загальний стан хворих, психоемоційну сферу, імунологічний статус, співвідношення рівнів гонадотропних і статевих гормонів, вміст онкоантигенів у крові. Недостатньо чітко подані алгоритми того чи іншого способу лікування у залежності від індивідуальних особливостей хворих, клініко-анатомічної характерис-

тики ендометріюїдних уражень, імунологічних і гормональних порушень. Не достатньо чітко описаний вплив нових методів медикаментозного і комбінованого лікування ендометріозу при різних проявах захворювання, а саме: біль, порушення менструального циклу, безпліддя, симптоми порушення функції сусідніх органів [12, 13, 14, 16].

Ключові патогенетичні ланки ендометріозу тісно взаємопов'язані і, крім ретроградної менструації, включають надмірну локальну продукцію естрогенів, резистентність до прогестерону, запалення і неоангіогенез, що у свою чергу не дозволяє інгібувати патологічний процес на початкових стадіях і цим пояснюється інфільтративний ріст, інвазія в оточуючі тканини з їх наступною деструкцією і поширенням уражень. При ендометріозі проходить порушення балансу активності ферментів, які беруть участь у метаболізмі естрогенів і прогестерону, і це призводить до посилення проліферативних впливів локального естрадіолу і зниження концентрації прогестерону, який відіграє захисну роль, а також має імуномодулюючий і антиангіогенний ефекти [10, 16, 17].

Ендометріоз – це патологічний процес, який формується на фоні порушення гормонального й імунного гомеостазу і характеризується ростом і розвитком тканини, схожої за структурою і функцією з ендометрієм, поза межами нормальної локалізації слизової тіла матки. Теорія виникнення ендометріозу внаслідок ретроградної менструації найбільш досконало пояснює присутність клітин ендометрію поза зоною нормальної локалізації слизової тіла матки. Згідно з цією теорією, яку запропонував англійський вчений J.A. Sampson, імплантація клітин ендометрію проходить внаслідок регургітації цих клітин у черевну порожнину з менструальною кров'ю, через прохідні маткові труби [2, 10, 18, 20].



При цьому інвазія епітелію супроводжується локальною реваскуляризацією очеревини у відповідності з порушеною імунною реакцією і генетичними відхиленнями, що у свою чергу, забезпечує довготривале існування і ріст імплантів. Незважаючи на те, що частота ретроградної менструації у жінок репродуктивного віку досягає 90% і більше, поширеність ендометріозу не перевищує 10-12%. Це свідчить про ревалентність інших факторів: наявність патологічного еутопічного ендометрія, зміни у черевному мікросередовищі, ослабленої імунної реакції, модифікація Т-хелперів 1 і Т-хелперів 2, а також збільшення здатності розвитку кровеносних судин [1, 7, 9, 12].

Всі вищеперераховані фактори здатні впливати на імплантацію і проліферацію тканини ендометрія в ектопічних ділянках. Також варто взяти до уваги, що ендометріоз розвивається на фоні порушеної імунної рівноваги – Т-клітинного імунодефіциту: пригнічення функції Т-супресорів, активації гіперчутливості сповільненого типу, зниження активності Т-лімфоцитів при одночасній активації В-лімфоцитарної системи і зниження функції природних кілерів, які є важливою складовою імунної системи. Внаслідок цитотоксичності вони володіють протипухлинним ефектом. При ендометріозі їх інтраперитонеальна цитотоксичність знижується.

Пов'язані з ендометріозом симптоми можуть впливати на загальний фізичний, психічний і соціальний стан жінок. Проте в деяких випадках захворювання може мати безсимптомний перебіг і діагностується випадково під час медичного огляду. Щодо лікування, то у кожному конкретному випадку воно повинно бути індивідуальним, повністю враховувати всі клінічні фактори [3, 6, 7, 10].

Актуальність даної теми пов'язана із значним поширенням захворювання серед дівчат-підлітків і жінок репродуктивного віку та спричиненим ним безпліддям, а також формуванням стійкого больового синдрому, що негативно впливає на якість життя жінки.

### Мета дослідження

Провести дослідження щодо підбору схеми лікування, яка корегувала б імунологічний стан, зокрема активацію Т-клітинного імунітету, та гормональний фон жінок з даною патологією.

### Матеріали і методи

Проведено та проаналізовано огляд вітчизняної та зарубіжної літератури щодо різних аспектів ендометріозу, зокрема імунологічних та гормональних. Статистичний аналіз даних проведено з використанням табличного процесора Microsoft Office Excel 7.0 за допомогою t-критерію Стьюдента. Розраховані значення критерію більше критичного рівня, що говорить про статистичну значущість отриманих результатів ( $p < 0,05$ ).

Після комплексного обстеження, встановлення діагнозу, визначення локалізації, розповсюженості процесу, результатів імунологічного дослідження було призначено поетапне використання в одній групі жінок:

- гестагена, 1 таблетка якого містить 10 мг дидрогестерону, який забезпечує повну секреторну трансформацію ендометрія в естроген стимульованій матці. Не має андрогенних, анаболічних і термогенних властивостей;

- імуномодулятора, 1 таблетка якого містить 125 мг тилорону, який стимулює утворення в організмі інтерферону та відновлює співвідношення Т-хелпери/Т-супресори.

В другій групі жінок поетапно було призначено:

- КОК, 1 таблетка якого містить 2 мг дієногесту і 0,03 мг етинілестрадіолу, які гальмують овуляцію та зміни ендометрія;

- імуномодулятор, 1 таблетка якого містить 500 мг інозину пранобексу (метизопринолу), який посилює диференціацію пре-Т-лімфоцитів, збільшує функціональну активність Т-лімфоцитів, нормалізує співвідношення Т-хелпери/Т-супресори.

Застосоване лікування є адекватним, нешкідливим і високоефективним. Метою проведеного комплексного поетапного лікування є нормалізація менструального циклу, усунення супутніх скарг (диспареунія, дисменорея), відновлення показників фертильності та активація Т-клітинного імунітету, нормалізація співвідношення Т-хелпери/Т-кіллери, відновлення гормонального фону.

Було обстежено 140 жінок, з яких у 60 було виявлено ендометріоз, які було розділено на 3 групи:

- I група – до неї увійшли 20 жінок з ендометріозом, які не приймали ніякі препарати, і ця група стала контрольною;

- II група – її склали 20 жінок, яким було призначено перші 6 місяців гестаген (1 таблетка якого містить 10 мг дидрогестерону),



у наступні 6 місяців імуномодулятор (1 таблетка якого містить 125 мг тилорону);

- III група, до якої було віднесено 20 жінок, які приймали спочатку КОК (1 таблетка якого містить 2 мг дієногесту і 0,03 мг етинілестрадіолу), потім імуномодулятор (1 таблетка якого містить 500 мг інозину пранобексу).

II-а і III-а групи є основними, в яких порівнювалися результати ефективності лікування і співставлялися з даними контрольної.

У досліджуваній кількості хворих по всіх 3-ох групах жінки мали вік  $28 \pm 8$ , без шкідливих звичок і достатньо соціально забезпечені (останній факт має важливе значення, тому що лікування є дороговартісним), а також у дослідження не включені жінки, у яких в анамнезі наявна гіперпролактинемія, гіперандрогенія чи патологія ЩЗ.

Лікування проводилося впродовж року в 2 етапи:

I етап: у 2-й групі пацієнток призначено на 6 місяців гестаген (дидрогестерон) з 5-го по 25-й день циклу, 1 таблетка 2 рази на день; у 3-й групі обстежуваних було призначено КОК (1 таблетка якого містить 2 мг дієногесту і 0,03 мг етинілестрадіолу) курсами: 63 дні безперервно, потім 7 днів перерва і знову 63 дні прийому, по 1 таблетці на добу в один і той же час.

II етап: у 2-й групі після прийому гестагену наступні 6 місяців було призначено імуномодулятор (1 таблетка якого містить 125 мг тилорону) – 3-ма курсами з інтервалами у 1 місяць: по 1-й таблетці 1 раз на день (на 1, 2, 4, 6, 10, 12, 14, 16, 19 дні місяця), потім 1 місяць перерви і знову аналогічний прийом наступного місяця; у 3-й групі після КОК було призначено імуномодулятор (1 таблетка якого містить 500 мг інозину пранобексу) по 2 таблетки 3 рази на день упродовж 14 днів, прийом 3-ма курсами з інтервалами у 1 місяць.

З економічної та практичної точки зору лабораторні показники визначалися до початку терапії та в кінці року (гормональний фон та імунологічні показники).

### Результати досліджень

До початку терапії лабораторні показники у всіх 3-ох групах знаходилися у таких межах:

- рівень прогестерону: під час фолікулярної фази -  $0,08 \pm 0,005$  нг/мл ( $N = 0,2-1,5$  нг/мл); овуляторна фаза -  $0,2 \pm 0,06$  нг/мл ( $N = 0,8-$

$3,0$  нг/мл); лютеїнова фаза -  $0,8 \pm 0,06$  нг/мл ( $N = 1,7-27$  нг/мл);  $p < 0,05$ ;

- рівень естрадіолу: фолікулярна фаза -  $175 \pm 4,8$  пг/мл ( $N = 12,5-166,0$  пг/мл); овуляторна фаза -  $529 \pm 12,9$  пг/мл ( $N = 85,8-498,0$ ); лютеїнова фаза -  $282 \pm 17,3$  пг/мг ( $N = 43,8-211,0$  пг/мл);  $p < 0,05$ ;

- Т-хелпери/Т-індуктори (CD 4+, CD8):  $38 \pm 1,6$  % ( $N = 54-83$ %);  $p < 0,05$ ;

- Т-супресори/Т-цитотоксичні клітини (CD4-, CD8+):  $13,6 \pm 1,4$  % ( $N = 21-35$ %);  $p < 0,05$ ;

- NK-клітини (CD3-, CD56+):  $2,7 \pm 0,54$  % ( $N = 5-15$ %);  $p < 0,05$ ;

- В-лімфоцити (CD3-, CD19+):  $21 \pm 1,1$  % ( $N = 5-15$ %),  $p < 0,05$ .

Оцінка вираженості болю проводилася за візуальною аналоговою шкалою, де 1 см дорівнював 1 балу (в загальному від 0 (болю нема) до 10 балів (нестерпний біль)).

У всіх 3-ох групах пацієнтки оцінили вираженість болю у межах 8–10 балів.

Щодо безплідності, то із 60 пацієнток з ендометріозом – 45 жінок (75%) не могли завагітніти, і тільки у 15 (25%) в анамнезі наявна вагітність.

Результати лабораторного дослідження після лікування:

1-а група жінок – лабораторних змін не виявлено.

У 2-й групі жінок після прийому гестагену (1 таблетка якого містить 10 мг дидрогестерону) та імуномодулятора (1 таблетка якого містить 125 мг тилорону) лабораторні дані мають такий вигляд:

- рівень прогестерону: фолікулярна фази -  $0,8 \pm 0,2$  нг/мл ( $N = 0,2-1,5$  нг/мл); овуляторна фаза -  $1,8 \pm 0,3$  нг/мл ( $N = 0,8-3,0$  нг/мл); лютеїнова фаза -  $12,1 \pm 2,8$  нг/мл ( $N = 1,7-27$  нг/мл),  $p < 0,05$ ;

- рівень естрадіолу: фолікулярна фаза -  $119 \pm 12,3$  пг/мл ( $N = 12,5-166,0$  пг/мл); овуляторна фаза -  $253 \pm 60$  пг/мл ( $N = 85,8-498,0$ ); лютеїнова фаза -  $113 \pm 25,6$  пг/мг ( $N = 43,8-211,0$  пг/мл),  $p < 0,05$ ;

- Т-хелпери/Т-індуктори (CD 4+, CD8):  $53,7 \pm 1,4$  % ( $N = 54-83$ %);  $p < 0,05$ ;

- Т-супресори/Т-цитотоксичні клітини (CD4-, CD8+):  $22,1 \pm 1,05$  % ( $N = 21-35$ %);  $p < 0,05$ ;

- NK-клітини (CD3-, CD56+):  $6,45 \pm 0,6$  % ( $N = 5-15$ %),  $p < 0,05$ ;

- В-лімфоцити (CD3-, CD19+):  $12,5 \pm 0,76$  % ( $N = 5-15$ %),  $p < 0,05$ .

У 3-й групі жінок після прийому КОК (1 таблетка якого містить 2 мг дієногесту і 0,03 мг



етинілестрадіолу) та імуномодулятора (1 таблетка якого містить 500 мг інозину пранобексу) лабораторні показники є такими:

- рівень прогестерону: під час фолікулярної фази –  $1,0 \pm 0,15$  нг/мл ( $N = 0,2-1,5$  нг/мл); овуляторна фаза –  $2,0 \pm 0,45$  нг/мл ( $N = 0,8-3,0$  нг/мл); лютеїнова фаза –  $15 \pm 4$  нг/мл ( $N = 1,7-27$  нг/мл);  $p < 0,05$ ;

- рівень естрадіолу: фолікулярна фаза –  $90 \pm 23,9$  пг/мл ( $N = 12,5-166,0$  пг/мл); овуляторна фаза –  $228 \pm 43$  пг/мл ( $N = 85,8-498,0$ ); лютеїнова фаза –  $147 \pm 25$  пг/мл ( $N = 43,8-211,0$  пг/мл);  $p < 0,05$ ;

- Т-хелпери/Т-індуктори (CD 4+, CD8):  $65,7 \pm 3,6$  % ( $N = 54-83$ );  $p < 0,05$ ;

- Т-супресори/Т-цитотоксичні клітини (CD4-, CD8+):  $28,2 \pm 1,8$  % ( $N = 21-35$ );  $p < 0,05$ ;

- NK-клітини (CD3-, CD56+):  $10,05 \pm 1,37$  % ( $N = 5-15$ );  $p < 0,05$ ;

- В-лімфоцити (CD3-, CD19+):  $7,55 \pm 0,53$  % ( $N = 5-15$ );  $p < 0,05$ .

Результати оцінки вираженості болю:

1-а група: 18 жінок (90%) у всі 3 етапи оцінювали біль у межах 9–10 балів, 2 жінки (10%) – 10 балів;

2-а група: до початку лікування 20 жінок (100%) оцінювали біль у межах 9–10 балів;

після лікування - 16 жінок (80%) – 6–7 балів, 4 жінок (20%) - 8–9 балів.

3-а група: до початку лікування 20 жінок (100%) – 9–10 балів; після лікування: 15 жінок (75%) – 6–7 балів, 5 жінок (25%) – 4–5 балів.

Оцінка показника фертильності:

У 1-й групі змін не виявлено.

У 2-й групі після проведеного курсу лікування із 20 жінок (100%) – 3 пацієнтки (15%) завагітніли.

У 3-й групі жінок після проведеного курсу лікування із 20 осіб (100%) – 7 жінок (35%) завагітніли.

### Висновки

1. Виходячи з результатів лабораторного дослідження спостерігається позитивна динаміка ефективності лікування, у процесі якого була досягнута поставлена мета. Єдиною недостатністю даної терапії є її висока вартість.

2. Ефективність поетапного використання гормональної та імуномодулюючої терапії є теоретично обґрунтованою і практично доведеною. Знайдено статистичну значущість між вихідними показниками і даними після терапії (за t-критерієм Стьюдента,  $p < 0,05$ ).

**Резюме.** У статті наведені дані клініко-лабораторних результатів до та після лікування жінок з ендометріозом. Проаналізовано ефективність поетапного використання гормональної та імуномодулюючої терапії. Статистичний аналіз даних проведено з використанням табличного процесора Microsoft Office Excel 7.0 за допомогою t-критерію Стьюдента. Знайдено статистичну значущість між вихідними показниками і даними після терапії (за t-критерієм Стьюдента,  $p < 0,05$ ), що свідчить про позитивну динаміку.

**Ключові слова:** ендометріоз, імунологічні аспекти, гормональні аспекти, лікування, КОК, імуномодулятори.

### Combination of different variants of conservative therapy of endometriosis and their efficiency

*O. Korchynska, N. Kryvanych, K. Kostur, S. Andrascikova, L. Rybarova*

**Summary.** The article considers data of clinical and laboratory parameters before and after treatment of women with endometriosis. Authors analyzed effect of phased using of hormone and immunomodulatory therapy. Statistical analysis was conducted by means Microsoft Office Excel 7.0 using Student's t-test. Was found statistical significance between benchmarks and data after therapy ( by Student's t-test,  $p < 0,05$ ), that's shows positive dynamics.

**Key words:** endometriosis, immunological aspects, hormonal aspects, treatment, COCP, immunomodulators

### ЛІТЕРАТУРА

1. Адамян Л. В. Генитальный эндометриоз: дискуссионные вопросы и альтернативные подходы к диагностике и лечению / Л. В. Адамян, Е. Л. Яроцкая // Журн. акуш. и женских болезней. – 2002. – № 3. – С. 103–111.



2. Адамян Л.В. Эндометриозы: руководство для врачей / Л.В. Адамян, В.И. Кулаков. – М.: Медицина, 1998. – 318 с.
3. Адамян Л.В. Эндометриоз: диагностика, лечение и реабилитация / Л.В. Адамян, Е.Н. Андреева, И.А. Аполихина [и др.] – Москва, 2013.
4. Адамян Л.В., Андреева Е.Н. Роль современной гормономодулирующей терапии в комплексном лечении генитального эндометриоза. // Проблемы репродукции. – 2011. – №6. – С. 66–77.
5. Адамян Л.В., Сонова М.М., Тихонова Е.С. [и др.] Медицинские и социальные аспекты генитального эндометриоза // Проблемы репродукции. – 2011. – №6. – С. 11–16.
6. Баскаков В.П. Эндометриозидная болезнь / Баскаков В.П., Цвелев Ю.В., Кира Е.Ф. – СПб.: ООО Издательство Н-Л, 2002. – 452 с.
7. Электронный документ «Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах «Тактика ведення пацієнток з ендометріозом», 2016.
8. Запорожан В.М., Татарчук Т.Ф. Національний консенсус щодо ведення пацієнток з ендометріозом // Репродуктивна ендокринологія. – №4(24). – Вересень, 2015.
9. Ищенко А. И. Эндометриоз: современные аспекты / А.И. Ищенко, Е.А. Кедрина. – М.: Мед. информ. агентство, 2008. – 176 с.
10. Наказ МОЗ України від 30 березня 2015 року № 183 «Про затвердження сьомого випуску Державного формуляра лікарських засобів та забезпечення його доступності».
11. Стрижаков А.Н., Давыдов А.И. Эндометриоз. Клинические и теоретические аспекты. – М.: Медицина, 1996. – 330 с.
12. Bellelis P. Environmental factors and endometriosis / P. Bellelis, S. Podgaec, M. S. Abrao // Rev. Assoc. Med. Bras. – 2011. – Vol. 57, № 4. – P. 448–452.
13. Davis A.R., Westhoff C., O'Connell K. et al. Oral contraceptives for dysmenorrhea in adolescent girls // Obstet Gynecol. – 2005. – Vol. 106. – P. 97–104.
14. Davis L., Kennedy S.S., Moore J. et al. Modern combined oral contraceptives for pain associated with endometriosis // Cochrane Database Syst Rev. – 2007. – (4). – CD001019
15. Endometriosis: Sexual Dysfunction and Adaptation Strategies Among Couples (DYSEXTRIOSE)// <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01402791>.
16. Ferrero S., Camerini G., Ragni N. Norethisterone acetate in the treatment of colorectal endometriosis: a pilot study // Human Reprod. – 2010. – Vol. 25. – P. 94–100.
17. Fu L., Osuga Y., Morimoto C. [et al.] Dienogest inhibits Brd U uptake with G(0)/G(1) arrest in cultured endometriotic stromal cells // Fertil Steril. – 2008. – Vol. 89. – P. 1344–1347.
18. Harada T., Momoeda M., Taketani Y. [et al.] Low-dose oral contraceptive pill for dysmenorrhea associated with endometriosis: a placebo-controlled, double-blind, randomized trial // Fertil Steril. – 2008. – Vol. 90. – P. 1583–1588.
19. Hughes E., Fedorkow D., Collins J. [et al.] Ovulation suppression for endometriosis // Cochrane Database Syst Rev. – 2000. – (2). – CD000155.
20. Pathogenesis of endometriosis / K. Huhtinen, A. Perheentupa, M. Poutanen, O. Heikinheimo // Duodecim. – 2011. – Vol. 127, № 17. – P. 1827–1835.