

## АКУШЕРСТВО ТА ГІНЕКОЛОГІЯ

УДК 618.14-002-085:615.37  
DOI 10.11603/2415-8798.2016.3.6975

©Л. М. Маланчук, Л. О. Краснянська

ДВНЗ “Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського”

**ПЕРЕВАГИ ІМУНОКОРЕГУЮЧОЇ ТЕРАПІЇ У КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ЗОВНІШНЬОГО  
ГЕНІТАЛЬНОГО ЕНДОМЕТРІОЗУ**

ПЕРЕВАГИ ІМУНОКОРЕГУЮЧОЇ ТЕРАПІЇ У КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ЗОВНІШНЬОГО ГЕНІТАЛЬНОГО ЕНДОМЕТРІОЗУ – В статті відображено результати клінічних досліджень про вплив імуномодулятора 5-аміно-1,2,3,4-тетрагідрофталазин-1,4-діону натрієвої солі на результати комплексного лікування зовнішнього генітального ендометріозу (ЗГЕ). Простежено зміни ступеня вираження больового синдрому, частоту та тривалість рецидивів, репродуктивної функції жінки, а також гуморальної та клітинної ланок імунітету (CD-3, CD-4, CD-8, CD-16, CD-22-клітини). Під спостереженням перебувало 66 пацієнок із зовнішнім генітальним ендометріозом, які знаходилися на лікуванні у відділенні малоінвазивної хірургії КЗ ТОР “Тернопільська університетська лікарня” та у відділенні оперативної гінекології Тернопільського обласного клінічного перинатального центру «Мати і дитина». Контрольну групу склали 36 здорових жінок з такими ж віковими характеристиками, яких госпіталізовано у відділення малоінвазивної хірургії для хірургічної стерилізації. Обстежуваних пацієнок поділили на дві групи. До першої групи було включено 32 пацієнтки, яким у післяопераційному періоді проводили гормональну терапію з використанням агоністів гонадо-рилізинг-гормону (за 3-ін'єкційною схемою). До другої групи увійшло 34 пацієнтки, яким на фоні вищеописаної гормонотерапії проводили імунокорекцію. З даною метою використовували низькомолекулярний метаболічний імуномодулятор 5-аміно-1,2,3,4-тетрагідрофталазин-1,4-діону натрієвої солі. Для оцінки результатів лікування визначили ступінь вираженості больового синдрому, динаміку перебігу менструального циклу, частоту та тривалість рецидивів, репродуктивну функцію жінки. Із лабораторних методів використовували імунологічні – для оцінки гуморальної та клітинної ланок імунітету (CD-4, CD-16, CD-22-клітини). Хворих обстежували до і після лікування. Больовий синдром та симптоматику захворювання оцінювали в балах (за Mac Lavery). Доведено, що застосування низькомолекулярного метаболічного імуномодулятора 5-аміно-1,2,3,4-тетрагідрофталазин-1,4-діону натрієвої солі при проведенні комплексного лікування вказаної патології приводить до зменшення скарг на диспареунію, чіткого зниження проявів больового синдрому, зменшення частоти рецидивів, ніж в групі без його використання. Препарат показаний для імунокорекції ЗГЕ в якості комплексного лікування, що включає гормональну терапію з використанням агоністів гонадо-рилізинг-гормону та малоінвазивне лапароскопічне видалення ендометріоїдних осередків, роз'єднання спайок. Запропонований метаболічний імуномодулятор відновлює субпопуляційний склад імунокомпетентних клітин, мобілізує реакції клітинного імунітету, а відтак – ефективно забезпечує імунотропний ефект.

ПРЕИМУЩЕСТВА ИММУНОКОРРЕГИРУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ НАРУЖНОГО ГЕНИТАЛЬНОГО ЭНДОМЕТРИОЗА – В статье представлены результаты клинических исследований о влиянии иммуномодулятора 5-амино-1,2,3,4-тетрагидрофталазин-1,4-диона натриевой соли на результаты комплексного лечения наружного генитального эндометриоза (НГЭ). Прослежены изменения степени выраженности болевого синдрома, частоты и продолжительности рецидивов, репродуктивной функции женщины, а также гуморального и клеточного звеньев иммунитета (CD-3, CD-4, CD-8, CD-16, CD-22-клетки). Под наблюдением находилось 66 пациенток с наружным гени-

тальным эндометриозом, пребывавших на лечении в отделении малоинвазивной хирургии КЗ ТОС “Тернопольская университетская больница” и в отделении оперативной гинекологии Тернопольского областного клинического перинатального центра «Мать и ребенок». Контрольную группу составили 36 здоровых женщин с такими же возрастными характеристиками, которые поступали в отделение малоинвазивной хирургии для хирургической стерилизации. Обследуемые пациентки были разделены на две группы. В состав первой группы было включено 32 пациентки, которым в послеоперационном периоде проводилась гормональная терапия с использованием агонистов гонадо-рилизинг-гормона (с 3-инъекционной схеме). В состав второй группы вошли 34 пациентки, которым на фоне описанной выше гормонотерапии проводили иммунокоррекцию. С данной целью использовали низькомолекулярный метаболічний імуномодулятор 5-аміно-1,2,3,4-тетрагідрофталазин-1,4-діона натрієвої солі. Для оцінки результатів лікування визначали ступінь вираженості больового синдрому, динаміку течення менструального циклу, частоту та тривалість рецидивів, репродуктивну функцію жінки. Із числа лабораторних методів використовували імунологічні для оцінки гуморального і клітинного звеньев імунітету (CD-4, CD-16, CD-22-клетки). Больних обстежували до і после лікування. Больовий синдром і симптоматику захворювання оцінювали в балах (по Mac Lavery). Доказано, що застосування низькомолекулярного метаболічного імуномодулятора 5-аміно-1,2,3,4-тетрагідрофталазин-1,4-діона натрієвої солі при проведенні комплексного лікування вказаної патології приводить до зменшенню скарг на диспареунію, отчетливого зниженню проявлених больового синдрому, зменшенню частоти рецидивів, по сравнению с группой без его использования. Препарат показан для иммунокоррекции НГЭ в качестве комплексного лечения, включающего гормональную терапию с использованием агонистов гонадо-рилизинг-гормона и малоинвазивное лапароскопическое удаление эндометриоидных очагов, разъединение спаек. Предложенный метаболічний імуномодулятор восстанавливает субпопуляционный состав иммунокомпетентных клеток, мобилизует реакции клеточного иммунитета, а следовательно – эффективно обеспечивает иммунотропный эффект.

THE ADVANTAGES OF IMMUNOCORRECTIVE THERAPY IN COMPLEX TREATMENT OF EXTERNAL GENITAL ENDOMETRIOSIS – The article reflects the results of clinical studies on the effect of immunomodulator 5-amino-1.2.3.4-tetrahydroftalazin-1.4-dione sodium salt on the outcome of external genital endometriosis' treatment. Changes in the severity of pain, frequency and duration of relapses, female reproductive function, as well as humoral and cellular links of immunity (CD-3 CD-4 CD-8 CD-16 CD-22 cells) were followed. There were 66 patients with external genital endometriosis who were treated at the Department of Minimally Invasive Surgery of Ternopil University Hospital and the Department of Operative Gynecology of Ternopil Regional Clinical Perinatal Center "Mother and a Child". The control group consisted of 36 healthy women with the same age characteristics which were presented in the Department of Minimally Invasive Surgery for surgical sterilization. Examined patients were divided into two groups. First group consisted of 32 postoperative patients which received hormone therapy with gonadotropin-releasing hormone agonists (for 3-injection scheme). Second group consisted

of 34 patients which received immunocorrection with low molecular metabolic immunomodulator 5-amino-1.2.3.4-tetrahydroftalazin-1.4-dione sodium salt on the background of described therapy. Determination of the pain severity, menstrual flow dynamics, frequency and duration of relapses, the reproductive function of women were evaluated for assess treatment outcomes. Humoral and cellular links of immunity (CD-4 CD-16 CD-22 cells) from immunological laboratory methods were used. Patients were examined before and after treatment. Pain and symptoms of the disease were evaluated in points (on a Mac Lavery). Usage of low metabolic immunomodulator 5-amino-1.2.3.4-tetrahydroftalazin-1.4-dione sodium salt during complex treatment of mentioned pathology was proved. It was expressed by reducing complaints of dyspareunia, a clear manifestation of pain reduction, decreasing the frequency of relapses. The drug is indicated for external genital endometriosis immunocorrection as a complex treatment, including hormone therapy with agonists gonad-releasing hormone and minimally invasive laparoscopic removal of endometrial cells, separation of adhesions. The proposed metabolic immunomodulator composition restore subpopulations of immune cells, mobilizes the reaction of cellular immunity, thus effectively providing immunotropic effect.

**Ключові слова:** зовнішній генітальний ендометріоз; метаболічний низькомолекулярний імуномодулятор; агоністи гонадо-рилізинг-гормону.

**Ключевые слова:** внешний генитальный эндометриоз; метаболический низькомолекулярный иммуномодулятор; агонисты гонадо-рилизинг-гормона.

**Key words:** external genital endometriosis; low molecular metabolic immunomodulator; gonadotropin-releasing hormone agonists.

**ВСТУП** Генітальний ендометріоз сьогодні є однією з найбільш важливих проблем гінекології. Пов'язано це не тільки з високим ступенем поширеності даної патології, але і з тим, що, незважаючи на величезну кількість робіт, присвячених даній проблемі, сьогодні немає чіткої відповіді щодо етіології і патогенезу даного захворювання [1–4]. Дослідження останніх років продемонстрували наявність імунологічної дисфункції при ендометріозі й вже можна з певністю говорити, що саме дефект системи імунітету призводить до цього захворювання. Доказом є виявлення імунологічних дефектів при легких формах ендометріозу. Імунологічна етіологія і патофізіологія ендометріозу припускає ефективність імунологічного підходу до лікування цього захворювання.

Упродовж десятиліть вважали, що зовнішній ендометріоз виникає в результаті імплантації клітин ендометрія, який ретроградно закидається в черевну порожнину під час менструації. Однак це не дає відповіді на те, чому ендометріоз виникає не у всіх жінок, адже ретроградне закидання крові відбувається практично при кожній менструації. Існували також думки про те, що існує лімфогенний та гематогенний шляхи поширення ендометріозу. Поряд з тим, існує гіпотеза про те, що ретроградне закидання крові та імплантація клітин періодично має місце у всіх жінок, проте ендометріоз виникає тільки у тих випадках, де є порушення імунологічних механізмів [5].

Жодна з існуючих нині теорій виникнення ендометріозу не може остаточно пояснити причини його виникнення. Очевидно, що і методи лікування, які використовують в даний час, не завжди дають очікувані результати. Сучасна тактика лікування ендометріозу включає хірургічне видалення патологічних вогнищ та гормональну терапію. Згідно з даними літературних джерел, відомо, що при ендометріозі порушуються імунологічні механізми, при цьому хірургічне лікування не забезпечує стійку ремісію захворювання, а гормональний підхід також забезпечує лише тимчасовий терапевтичний ефект. Ендометріоз є

не лише медичною, але й соціальною проблемою, оскільки призводить до безпліддя, тимчасової втрати працездатності, погіршує якість життя жінки. Тому вивчення нових підходів до методів лікування ендометріозу в даний час являється надзвичайно актуальним. З огляду на вищесказане, було вирішено вивчити роль імуномодулятора 5-аміно-1,2,3,4-тетрагідрофталазин-1,4-діону натрієвої солі у комплексному лікуванні ендометріозу.

**МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ** Під нашим спостереженням перебувало 66 пацієнток із зовнішнім генітальним ендометріозом, які перебували на лікуванні у відділенні малоінвазивної хірургії КЗ ТОР "Тернопільська університетська лікарня" та у відділенні оперативної гінекології Тернопільського обласного клінічного перинатального центру «Мати і дитина». Діагноз ендометріозу яєчників було поставлено за клінічними ознакам та підтверджено під час операційного лікування і гістологічно. Хірургічне втручання в об'ємі видалення ендометріювального вогнища виконували лапароскопічним та лапаротомним доступами. Вік хворих коливався від 19 до 43 років. Соматичний анамнез був обтяженим у 27 хворих (48,33±4,60) %. Серед соматичної патології були захворювання серцево-судинної системи у 10 (18,33±3,50) % хворих, шлунково-кишкового тракту і печінки – у 15 (27,50±4,10) % жінок, нирок – у 7 (13,33±3,10) %, ЛОР-органів – у 16 (28,33±4,10) %, щитоподібної залози – у 13 (24,17±3,90) % і у 15 – (27,50±4,10) % хворих був обтяжений алергологічний анамнез. Частота поширення соматичної патології між групами суттєво не відрізнялась.

Контрольну групу склали 36 здорових жінок із такими ж віковими характеристиками, які госпіталізовані у відділення малоінвазивної хірургії для хірургічної стерилізації. Обстежуваних пацієнток поділено на дві групи. До першої групи включено 32 пацієнтки, яким у післяопераційний період проводили гормональну терапію з використанням агоністів гонадо-рилізинг-гормону (за 3-ін'єкційною схемою). До другої групи увійшло 34 пацієнтки, яким на фоні вищеприписаної гормонотерапії проводили імунокорекцію. З даною метою використовували низькомолекулярний метаболічний імуномодулятор 5-аміно-1,2,3,4-тетрагідрофталазин-1,4-діону натрієвої солі. Препарат вводили внутрішньом'язово в післяопераційний період (з першого дня після операції) – 5 днів по 200 мг 1 раз на добу, а впродовж наступних 15 днів – по 100 мг 1 раз на добу. Для оцінки результатів лікування визначали ступінь вираження больового синдрому, динаміку перебігу менструального циклу, частоту та тривалість рецидивів, репродуктивну функцію жінки. Із лабораторних методів використовували імунологічні – для оцінки гуморальної та клітинної ланок імунітету (CD-4, CD-16, CD-22-клітини). Хворих обстежували до і після лікування. Больовий синдром та симптоматику захворювання оцінювали в балах (за Mac Lavery).

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ** Згідно з отриманими даними, основною скаргою хворих із ЗГЕ був больовий синдром. Він зустрічався у 49 пацієнток, що склало (85,39±1,20) % хворих. Залежно від характеру больового синдрому при ЗГЕ, найчастіше була дисменорея (51,74±1,70) %. Тазовий біль, не пов'язаний із менструацією, спостерігали у (34,37±1,60) % хворих, на іррадіацію в крижі вказували (20,123±1,40) % жінок, а диспареунія зустрічалась у (17,37±1,30)% пацієнток (табл. 1).

Помірний біль при ЗГЕ був достовірно частіше у 33 (67,04±1,8) жінок, ніж інтенсивний, – 16 (32,96±1,6) пацієнток (p<0,001) (табл. 2).

Поєднання різноманітних варіантів болю спостерігалось у (39,27±1,80) % пацієнток (22 випадки).

Первинне безпліддя у хворих із ЗГЕ було частіше у 35 жінок (62,37±2,90) %, ніж вторинне, – (37,63±2,90) %

Таблиця 1. Характеристика больового синдрому та порушень менструальної функції у хворих із зовнішнім генітальним ендометріозом

Скарга	Кількість хворих	
	абс. число	%
Больовий синдром	49	85,39±1,20
Дисменорея	29	51,74±1,70
Тазовий біль, не пов'язаний із менструацією	19	34,37±1,60
Диспареунія	8	17,37±1,30
Біль у крижах	11	20,12±1,40
Порушення менструальної функції	22	39,88±1,70
Гіперполіменорея	19	34,49±1,60
Кров'янисті виділення до і після менструації	17	29,70±1,60
Безпліддя	19	34,37±1,60

Таблиця 2. Характеристика інтенсивності болю у жінок із зовнішнім генітальним ендометріозом

Інтенсивність болю	Хворі з ЗГЕ (n=66)	
	абс. число	%
Помірний	33	67,4±1,8
Інтенсивний	16	32,96±1,6

хворих,  $p < 0,001$ ) – 21 пацієнтка. При цьому тривалість первинного безпліддя у хворих із ЗГЕ у більшості випадків складала від 3,5 до 9 років (76,53±3,20) % хворих, а вторинне – від 2 до 6 років (76,85±4,10) % жінок. У групі пацієнток із первинним безпліддям її тривалість від 4 до 9 років спостерігалась достовірно частіше, ніж у групі хворих із вторинним безпліддям.

При огляді органів малого таза та черевної порожнини були виявлені як однобічні, так і двобічні кісти яєчників – у 79 та у 21 % відповідно. У більшості випадків розміри кіст були більше 5 см (у 82 % жінок). Близько 48 % пацієнток мали поєднані вогнища ендометріозу – відповідні вогнища визначали у ділянці крижово-маткових зв'язок, на очеревині, рідше – на маткових трубах.

Визначення субпопуляцій імунотропних клітин у групах клінічних спостережень проводили до операції та в післяопераційний період через 30 та 60 днів після операційного лікування. В ході дослідження було виявлено, що у хворих із зовнішнім генітальним ендометріозом відмічається зниження відносного вмісту Т-хелперів (CD-4) та Т-кілерів (CD-8), порівняно з показниками здорових осіб, на 28,2 та 14,1 % відповідно. При цьому спостерігалось зниження імунорегуляторного індексу на 15,8 %. Відносний вміст природних кілерів (CD-16) та В-лімфоцитів (CD-22) від норми не відхилявся. Під час клінічного спостереження у жінок, хворих на зовнішній генітальний ендометріоз, виявлено пригнічення клітинної ланки імунітету, що проявлялось зниженням відносного вмісту CD-3-клітин, та зниженням показників імунорегуляторного індексу CD-4/CD-8. Через 1 місяць після проведеної операції виявлено значне зниження больового синдрому як в першій, так і у другій групах обстежуваних пацієнток. При цьому слід зауважити, що особливих відмінностей у показниках інтенсивності болю у хворих обох груп не виявлялось.

Однак подальша оцінка результатів через 3 місяці та відповідно через 6 місяців показала чітке зниження проявів больового синдрому в другій групі спостережуваних хворих. Це вказує на те, що застосування метаболічного імунотропного препарату в післяопераційному періоді забезпечує стійке зниження клінічних симптомів повернення хвороби, яка часто характеризується відновленням болю.

Про позитивний вплив застосування запропонованих імунотропних препаратів у комплексному лікуванні ендометріозу свідчить зменшення скарг на диспареунію в післяопераційний період. Слід зазначити, що перед про-

веденням лікування у 25,9 % пацієнток першої групи та в 28,5 % другої групи спостережень відмічався біль під час статевого акту. Тоді, як через 1 місяць після проведеного лікування такі скарги спостерігались у 11,1% пацієнток першої групи та в 7,1 % пацієнток другої груп. Вищевказані скарги зникли у пацієнток другої групи до кінця 3 місяця, а в 11,1 % спостережуваних, хворих з першої групи, в цей термін продовжувались скарги на диспареунію. Що стосується рецидивів захворювання, то в групі, де застосовували імунотропний препарат, через 12 місяців після лікування рецидив спостерігався лише в одній пацієнтці, тоді як у першій групі – у 3. На фоні імунотропної терапії зростала концентрація В-лімфоцитів (CD-22) та натуральних кілерів (CD-16) на 15 та 30 доби спостережень. Вказані показники зростали на 16,4, та 5,9 % відповідно (15 доба) та 34,1 і 29,5 % (30 доба) відповідно. Тоді, як в групі хворих, де імунотропний препарат не використовували, такої тенденції не відмічалося. Відмічено також різницю у динаміці зростання відносного вмісту субпопуляцій Т-лімфоцитів переважно за рахунок Т-хелперів (CD-4-клітин). Аналогічну тенденцію відмічали при дослідженні імунорегуляторного індексу, який зростав на 38,8 % на 30 день після операції на фоні базисної та імунотропної терапії.

**ВИСНОВКИ 1.** Комплексне лікування вказаної патології із застосуванням метаболічного імунотропного препарату 5-аміно-1,2,3,4-тетрагідрофталазин-1,4-діону натрієва сіль значно частіше приводить до зменшення скарг на диспареунію, чіткого зниження проявів больового синдрому, зменшення частоти рецидивів, ніж без його використання.

2. Метаболічний імунотропний препарат 5-аміно-1,2,3,4-тетрагідрофталазин-1,4-діону натрієва сіль показаний для імунотропної ЗГЕ в складі комплексного лікування, що включає гормональну терапію з використанням агоністів гонадо-рилізінг-гормону та малоінвазивне лапароскопічне видалення ендометріодних осередків, роз'єднання спайок.

3. Застосування низькомолекулярного метаболічного імунотропного препарату 5-аміно-1,2,3,4-тетрагідрофталазин-1,4-діону натрієвої солі при проведенні комплексного лікування вказаної патології відновлює субпопуляційний склад імунотропних клітин, мобілізує реакції клітинного імунітету, а відтак ефективно забезпечує імунотропний ефект.

**Перспективи подальших досліджень** Вищевказане обґрунтовує доцільність включення запропонованого імуномодулятора в комплексне лікування хворих з ендометріозом за умови супутніх розладів імунної відповіді.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Адамян Л. В. / Л. В. Адамян, А. А. Осипова, М. М. Соснова // Проблемы репродукции. – 2006. – № 5. – С. 11–15.
2. Бурлев В. А. / В. А. Бурлев, А. В. Бурлев // Проблемы репродукции. – 2007. – № 2. – С. 45–51.
3. Пересада О. А. Клиника, диагностика и лечение генитального эндометриоза : учеб. пособ. / О. А. Пересада. – Минск : Бел. Наука, 2001. – 274 с.
4. Дубоссарская З. М. Актуальные проблемы эндометриозной болезни // Медицинские аспекты здоровья женщины. – № 2. – 2006. – С. 4–7.
5. Сольский С. Я. Дискуссионные вопросы диагностики и лечения наружного генитального эндометриоза / С. Я. Сольский // Жіночий лікар. – № 1(9). – 2007. – С. 24–25.

Отримано 07.07.16