

КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНІ ПАРАЛЕЛІ ПЕРЕБІГУ РІЗНИХ ФОРМ ЕНДОМЕТРІОЇДНОЇ ХВОРОБИ

Ендометріоз є гінекологічним захворюванням багатофакторної етіології, що зустрічається у 10-15% жінок фертильного віку і проявляється клінічно тазовим больовим синдромом і неплідністю. Серед жінок, які страждають на неплідність, ендометріоз виявляється у 70-80% випадків [1-3].

Існують дані щодо підвищення системної і локальної запальної активності при ендометріозі, що супроводжується підвищенням рівня прозапальних цитокінів і хемокинів, переважно інтерлейкіну 1-го типу (ІЛ-1), ІЛ-6, ІЛ-8, ІЛ-15, фактора некрозу пухлин α (ФНП- α). При цьому ФНП- α вважають найбільш важливим прозапальним медіатором у патогенезі ендометріозу, що підтверджується серією клінічних досліджень: ФНП- α стимулює синтез ІЛ-6, ІЛ-8, які у свою чергу є промоуторами неоангіогенезу – обов'язкового компонента формування і розвитку ендометріюїдних гетеротопій. Одним з найбільш активних проангіогенних факторів є ендотеліальний фактор росту судин (VEGF). Крім того, існують дані про кореляції між рівнем зазначених біологічно активних сполук і ступенем тяжкості ендометріозу, однак питанням генетичної детермінації такої залежності та можливості медикаментозної корекції прозапальних та проангіогенних впливів цитокінів дослідниками приділяється недостатньо уваги [4-5].

Мета роботи полягала в оцінці клініко-патогенетичних паралелей перебігу різних форм ендометріозу.

спрямовану на зниження продукції прозапальних цитокінів і факторів ангіогенезу (схема). Тривалість катamnестичного спостереження становила 3 роки.

Гормональний профіль досліджували у всіх жінок. Визначення рівня пролактину, тестостерону, кортизолу та тиреоїдних гормонів у плазмі крові проводили у фолікулінову фазу на 5-7-й день менструального циклу (МЦ). У другу фазу, на 20-22-й день циклу, досліджували рівень прогестерону з метою визначення повноцінності овуляції та функції жовтого тіла. У неплідних пацієнток з олігоменореєю й аменореєю обов'язково визначали рівні всіх гормонів: фолікулостимулюючого (ФСГ), лютеїнізуючого (ЛГ), пролактину, естрадіолу, тестостерону, дегідроепіандростерону сульфату, тиреотропного гормона (ТТГ), трийодтироніну (Т3), тетрайодтироніну (Т4).

Вміст цитокінів і факторів ангіогенезу в перитонеальній рідині оцінювали методом імуноферментного аналізу за допомогою наборів реактивів HE Life Science (Швеція). Відбір проб перитонеальної рідини виконували інтраопераційно за допомогою стерильного шприца. Центрифугування відібраних зразків проводили при 5000 об/хв і заморожували при температурі 20 °С.

Препарат біоптату протягом 24 год при температурі 4 °С витримували в суміші Ліллі, після чого занурювали в парафінові блоки. Гістологічні зрізи накладали на чисте предметне скло сухим способом. Перед



В.М. ЗАПОРОЖАН

д.мед.н., професор,
академік НАМН України,
віце-президент НАМН України,
ректор Одеського національного
медичного університету

В.В. ЄВДОКИМОВА

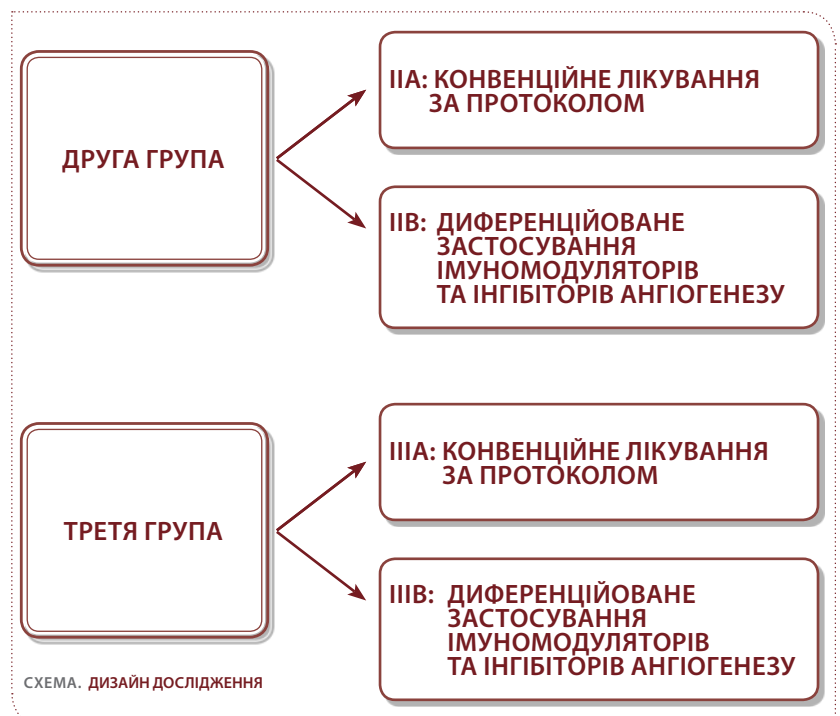
к.мед.н., асистент кафедри
акушерства та гінекології №1
Одеського національного
медичного університету

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Дослідження виконували протягом 2008-2012 рр. на базі гінекологічних клінік Одеської міської лікарні № 1 та Військово-медичного клінічного центру Південного регіону. Було обстежено 300 жінок репродуктивного віку, у т.ч. 100 практично здорових (перша [контрольна] група), 100 хворих на аденоміоз (друга група) і 100 хворих на зовнішній генітальний ендометріоз (ЗГЕ) (третья група).

Усі жінки були обстежені згідно з клінічними протоколами, регламентованими наказами МОЗ України за № 620 і 676. Додатково проводилися молекулярно-генетичні дослідження на носійство патологічно обтяжених алелей генів GSTT1, GSTM1, ФНП- α , ІЛ-6, ІЛ-8, VEGF.

На другому етапі клінічного дослідження залежно від результатів молекулярно-генетичних тестів у пацієнток застосовували або конвенційне лікування за протоколами, або диференційовано імунomodulatory терапію,



фарбуванням гематоксиліном і еозином зрізи депарфінували у двох порціях толуолу та промивали в дистильованій воді. Надалі зрізи поміщали в нейтральний канадський бальзам.

Зразки ДНК отримували з лімфоцитів периферичної крові за методом Sambrook et al. (1989). Для аналізу поліморфізму генів, вибраних для дослідження, був використаний метод ПЦР.

Визначення відповідності до розподілу Харді-Вайнберга частот генотипів у популяції проводили шляхом розрахунку критерію χ^2 . Для показників гетерозиготності використали онлайн-калькулятор Online Encyclopedia for Genetic Epidemiology studies (OEGE). Вірогідність відмінностей популяційних частот визначали за допомогою точного критерію Фішера з виправленням Йейтса для парних порівнянь; міжгрупові відмінності – за допомогою дисперсійного аналізу за Фрідменом та Данном. Для дослідження взаємозалежностей різних клінічних характеристик використали кореляційний аналіз за Спірменом. Визначення рівня онкомаркера СА-125 та гормонів проводили на сучасній апаратурі фірми Siemens на хемілюмінесцентному аналізаторі Immulite у Центрі діагностики імені Г.І. Лобановського (лабораторія «Смартлаб», м. Одесса).

Для формування таблиць спряженості використали програмне забезпечення MS Excell 2010, для основних розрахунків – програму Statistica 8.55.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Обстежені хворі були віком від 19 до 45 років. При цьому середній вік пацієнок контрольної групи, обстежених у рамках диспансеризації або згідно з програмою обстеження при чоловічому факторі безплідності в родині становив $30,5 \pm 0,7$ року, другої групи – $29,7 \pm 0,9$ року і третьої – $29,5 \pm 0,3$ року.

Серед хворих другої групи превалював аденоміоз II-III ступеня (65,0%). У пацієнок третьої групи ступінь поширеності процесу визначали в балах за шкалою Американської асоціації боротьби з безплідністю AFS-R. Ендоменіоз I ступеня було виявлено у 40 (40%) хворих, II – у 25 (25%), III – у 24 (24%) і IV ступеня – в 11 (11%) пацієнок.

Для складання клінічної характеристики вивчали скарги хворих, акушерсько-гінекологічний і соматичний анамнези. Усім жінкам проводили загальноклінічне та гінекологічне обстеження, УЗД органів малого таза, лікувально-діагностичне оперативне втручання (пацієнок перед операцією оглядали терапевт та анестезіолог, за показанням – ендокринолог).

Час настання менархе у хворих на ЗГЕ коливався від 10 до 16 років (у середньому $12,8 \pm 2,1$ року). Середня тривалість МЦ становила $27,9 \pm 3,8$ дня, а тривалість менструальної кровотечі в середньому – $5,2 \pm 2,3$ дня.

У 72 (72%) хворих на ЗГЕ мала місце дисменорея. Регулярний МЦ переважав у більшості хворих на аденоміоз – у 71 (71%) жінок, порушення МЦ були виявлені у 29 (29%) пацієнок, пройоменорея – у 4 (4%), порушення МЦ за типом опсоменореї – у 5 (45%), міжменструальні кров'янисті виділення – у 15 (15%) хворих. Гіпоменорея спостерігалася у 2 (2%) пацієнок, помірні менструації – у 60 (60%), гіперменорея – у 38 (38%) жінок. Мажучі кров'янисті виділення до або після менструації мали місце у 65 (65%) хворих на ЗГЕ.

Як свідчать наведені дані, не було виявлено достовірної різниці між часом настання менархе, середньою тривалістю МЦ та тривалістю менструальної кровотечі у пацієнок з різним ступенем поширеності ендометріозу ($p > 0,05$).

При оцінюванні характеру менструальної функції у хворих на аденоміоз встановлено, що в більшості з них мали місце менометрорагія і дисменорея на фоні синдрому хронічного тазового болю різної інтенсивності.

Слід зазначити зростання болючості й рясності менструацій у міру прогресування захворювання в другій і третій групах. На безпліддя страждали 157 хворих – 78,5% осіб від загальної кількості першої та другої груп. Із них у 79 (39,5%) жінок діагностували первинне безпліддя, а у 78 (39,0%) – вторинне. Тривалість первинного безпліддя становила від 2 до 13 років включно. Так, 26 хворих (32,3% від числа жінок з первинним безпліддям) на безпліддя страждали до 3 років, 14 (17,8%) – від 4 до 6 років. У 21 пацієнтки тривалість первинного безпліддя становила від 7 до 9 років, а у 22 – понад 10 років. Таким чином, у даній вибірці частіше зустрічалися хворі на ЗГЕ із тривалістю первинного безпліддя понад 6 років. Отримані результати свідчать, що доцільно використовувати більш активну тактику для виявлення причин первинного безпліддя в більш ранній термін. Ця рекомендація підтверджується досвідом багатьох вітчизняних і закордонних дослідників – широке застосування лікувально-діагностичної лапароскопії та сучасних інтраскопічних технологій дало змогу знизити середній строк виявлення причини безпліддя, у т.ч. ЗГЕ або внутрішнього генітального ендометріозу, до 3-4 років.

Вторинне безпліддя тривалістю від 1 до 3 років спостерігалось у 15 (19,2%) пацієнок, від 4 до 6 років – у 28 (35,9%), від 7 до 9 років – у 10 (12,8%) і понад 10 років – у 25 (32,1%) хворих II і III груп. Таким чином, у нашій вибірці хворих найчастіше зустрічалось вторинне безпліддя, а не первинне, і його тривалість становила більше 10 років, що свідчить про дефекти диспансерного спостереження на попередніх етапах лікування.

Виразеність больового синдрому різного ступеня спостерігалась у всіх пацієнок з аденоміозом і у 76 (76%) хворих третьої групи. Больовий синдром мав місце у 14 (36,8%) з 38 пацієнок із ЗГЕ I ступеня поширеності. Із 41 хворих на ЗГЕ II ступеня скарги на біль пред'являли 15 (36,6%) жінок. Серед 16 пацієнок із поширеністю процесу III ступеня больовий синдром був виявлений у 15 (93,8%), а серед 5 пацієнок із ЗГЕ IV ступеня на тазовий біль скаржилися всі жінки. Наведені дані свідчать, що зі збільшенням тяжкості захворювання зростає число хворих, які пред'являють скарги на тазовий біль.

Диспареунія мала місце у 151 (75,5%) пацієнтки другої та третьої груп. У той же час не було виявлено закономірності між збільшенням тяжкості ендометріозу й інтенсивністю больового синдрому. Із 176 осіб з тазовим болем більшість (138 [78,4%]) жінок відзначали тупий біль тягнучого або ниючого характеру і лише 38 (21,6%) – пред'являли скарги на сильний переймоподібний біль. При цьому до цієї групи входили також пацієнтки з мінімальними за інтенсивністю ураження вогнищами ЗГЕ, що відповідають I і II стадіям. Чіткий зв'язок між больовим синдромом і МЦ спостерігався у 52 пацієнок.

Найбільш часто ендометріодні гетеротопії були виявлені на крижово-маткових зв'язках (44,0%), на яєчниках (37,0%) і на очеревині матково-прямокишкового

ТАБЛИЦЯ 1

Показники		Друга група (n = 100)	Третя група (n = 100)	Контрольна група (n = 100)
ЛГ, МОд/л	I фаза МЦ	8,8 ± 0,1	9,1 ± 0,2	7,7 ± 0,4
	II фаза МЦ	28,3 ± 1,1	28,8 ± 0,8	29,8 ± 1,3
ФСГ, МОд/л	I фаза МЦ	4,0 ± 0,1	4,2 ± 0,2	4,9 ± 0,2
	II фаза МЦ	2,2 ± 0,2	2,3 ± 0,2	2,2 ± 0,2
Естрадіол, пмоль/л	I фаза МЦ	265 ± 12	279 ± 19	225 ± 11
	II фаза МЦ	149 ± 16	153 ± 13	144 ± 12
Прогестерон, нмоль/л	I фаза МЦ	0,63 ± 0,02	0,59 ± 0,05	0,69 ± 0,06
	II фаза МЦ	5,3 ± 0,2	5,2 ± 0,2	5,4 ± 0,3
Тестостерон, нмоль/л		0,8 ± 0,02	0,8 ± 0,03	0,8 ± 0,03
Пролактин, мМОд/л		11,4 ± 0,4	11,9 ± 0,3	12,6 ± 0,8
ТТГ, мМОд/л		0,69 ± 0,03	0,59 ± 0,03	0,64 ± 0,07
Т3, пмоль/л		4,1 ± 0,2	4,0 ± 0,2	4,1 ± 0,2
Т4, пмоль/л		11,3 ± 0,3	10,9 ± 0,3	11,5 ± 0,4

ТАБЛИЦЯ 1.
ПОКАЗНИКИ ГОРМОНАЛЬНОГО
ПРОФІЛЮ В ОБСТЕЖЕНИХ
ПАЦІЄНТОК

поглиблення (12%). Екстрагенітальний ендометріоз на яєчниках спостерігався у 28 (28,0%) пацієнток, а ендометріодні кісти яєчників – у 9 осіб, причому у 6 (66,7%) з них кісти були двосторонніми. Поєднання різних локалізацій екстрагенітального ендометріозу відмічено у 32 (32,0%) хворих. У пацієнток другої групи внутрішній ендометріоз (аденоміоз), підтверджений результатами гістероскопії, поєднувався із зовнішнім у 14 (14,0%) випадках.

Залежно від кольору очередини і яєчників вогнища ендометріозу умовно розділяли на білі, червоні і чорні, а також їх різні поєднання. Монохромні вогнища ендометріозу зустрічалися у 33 хворих, а поєднання гетеротопій різного кольору – у 67 жінок. Серед монохромних вогнищ найбільш часто виявлялися гетеротопії чорного кольору (18 пацієнток), на другому місці за частотою поширення (12,0%) були вогнища ендометріозу червоного кольору і найменше зустрічалися (3,0%) гетеротопії білого кольору. Серед комбінацій вогнищ ендометріозу різного кольору найчастіше мало місце поєднання червоних з чорними (32,0%) і чорних з білими (22,0%) гетеротопіями. Комбінації червоних, чорних і білих гетеротопій (6,0%), а також червоних і білих (7,0%) визначалися дещо рідше.

У всіх хворих на ЗГЕ в ділянці простору Дугласа був виявлений перитонеальний випіт обсягом від 2 до 5 мл. У контрольній групі обсяг перитонеальної рідини становив не більше 1-2 мл, причому вона мала серозний характер.

При вивченні характеру перитонеальної рідини у пацієнток третьої групи встановлено, що серозно-геморагічний випіт визначався у 72 (72,0%) пацієнток, а в інших хворих (28,0%) перитонеальна рідина була серозною. У результаті проведеної хромогідротубації було встановлено, що двостороння прохідність маткових труб при I ступеню ЗГЕ була збережена у більшості (93,3%) пацієнток, при II – у 90,4%, при III – у 85,6% і при IV ступеню – у 81,1% хворих.

У 55 пацієнток третьої групи спостерігалася гістологічна картина відставання секреторної трансформації ендометрія від дня МЦ, а у 14 (14,0%) пацієнток третьої групи стан ендометрія відповідав дню МЦ. У 18 (18,0%) жінок ендометріоз розвивався на фоні гіперпластичних процесів в ендометрії, при цьому у 12 (12,0%) осіб була виявлена картина залозистої гіперплазії, у 4 (4,0%) – залозисто-кістозна гіперплазія, у 2 (2,0%) – поліпи ендометрія. У 3 (3,0%) осіб на підставі результатів гістологічного дослідження було виявлено хронічний ендометрит.

Як видно з таблиці 1, у пацієнток із ЗГЕ та аденоміозом мали місце ознаки помірної недостатності лютеїнової фази і відносної гіперестрогенії.

Згідно з отриманими даними, при ЗГЕ III-IV ступеня вірогідно частіше, ніж при ранніх формах захворювання, виявляються ураження яєчників (78,13 ± 2,20 і 67,28 ± 2,10% відповідно; $p < 0,001$), широких маткових зв'язок (45,48 ± 2,70 і 27,24 ± 2,00%; $p < 0,001$), міхурово-маткового поглиблення (2,32 ± 2,60 і 4,88 ± 1,00%; $p < 0,001$) і круглих маткових зв'язок (22,45 ± 2,30 і > 66 ± 0,80%; $p < 0,001$). При цьому при ЗГЕ I-II ступеня поєднане ураження декількох анатомічних утворень спостерігається у 44 ± 1,90% хворих, а при ЗГЕ III-IV ступеня – у всіх пацієнток. При ДГЕ I-II ступеня вірогідно частіше, ніж при поширених формах генітального ендометріозу, зустрічаються монохромні вогнища (63,62 ± 2,20 і 13,41 ± 1,80% відповідно; $p < 0,001$), а при III-IV ступені комбінації гетеротопій різного кольору (85,59 ± 1,80 і 36,38 ± 2,20% відповідно; $p < 0,001$). Необхідно зазначити, що наявність вогнищ ендометріозу червоного кольору і їхніх поєднань з іншими гетеротопіями достовірно частіше спостерігалася при ЗГЕ III-IV ступеня відносно до I-II ступеня (54,81 ± 2,70 і 42,07 ± 2,20% відповідно; $p < 0,001$).

При визначенні прохідності маткових труб у хворих з безпліддям, асоційованим із ЗГЕ,

ТАБЛИЦЯ 2

Гени	Однонуклеотидний поліморфізм	Генотип	Відношення шансів (ВШ)	95-відсотковий довірчий інтервал (95% ДІ)
VEGF	405 GC	CC	1,33	1,11-1,45
		GC	1,07	0,97-1,17
GSTM1	del		3,37	2,42-4,69
GSTT1	del		1,90	0,96-3,75
ФНП-α	308GA	AA	2,31	1,11-3,56
		GA	1,04	0,91-1,21
ІЛ-6	174GC	CC	1,88	1,22-2,55
		GC	1,11	0,92-1,31
ІЛ-8	251TA	AA	1,36	0,87-1,90
		TA	1,02	0,73-1,31

ТАБЛИЦЯ 2.
ВПЛИВ ПОЛІМОРФІЗМІВ ГЕНІВ GSTT1,
GSTM1, ФНП-α, ІЛ-6, ІЛ-8, VEGF
НА РИЗИК ВИНИКНЕННЯ
ЕНДОМЕТРІОЗУ

було встановлено, що при ЗГЕ I-II ступеня непрохідність обох маткових труб мала місце у 10,40 ± 2,70 % жінок, а при III-IV – в 33,33 ± 3,70% (p < 0,001).

При вивченні середнього віку пацієнток з ендометріодними гетеротопіями різного кольору було встановлено, що найменший середній вік мали жінки з червоними гетеротопіями (28,37 ± 0,61 року) та їх комбінацією з білими (28,91 ± 1,62 року). У групі осіб із чорними вогнищами ЗГЕ і їх поєднанням з червоними середній вік був трохи більшим (32,83 ± 0,47 і 32,67 ± 0,45 року відповідно). Найбільший середній вік спостерігався у пацієнток з комбінацією чорних і білих вогнищ (35,71 ± 0,53 року) і з монохромними білими вогнищами (37,08 ± 2,19 року).

У ході дослідження встановлено, що рівень прозапальних і проангіогенних цитокінів у перитонеальній рідині у хворих, які страждають на ЗГЕ, був значно вищим, ніж у здорових жінок. Так, концентрація ІЛ-6 дорівнювала 112,0 ± 16,5 пг/мл, ІЛ-8 – 73,2 ± 6,8 пг/мл, ФНП-α – 17,2 ± 1,0 пг/мл, судинного ендотеліального фактора росту – 300,3 ± 18,0 пг/мл. Рівень цитокінів корелював з вираженістю патологічного процесу. У той же час високий рівень прозапальних цитокінів при ендометріозі може розглядатися не як результат взаємодії з ендометріодними ектопіями системи макрофагів, а як прояв генетичної детермінації.

Відповідно до отриманих даних наявність гомозиготних алельних варіантів однонуклеотидних поліморфізмів 405 GC гена VEGF впливає на ризик виникнення ендометріозу (табл. 2), а гетерозиготних – впливає на реалізацію ризику незначно. Подібна залежність простежувалися й щодо ролі генів GSTT1, GSTM1, ФНП-α, ІЛ-6 та ІЛ-8.

При цьому наявність поліморфізмів генів ІЛ-8 та GSTT1 практично не впливала на ризик виникнення ендометріозу. Наведене вище свідчить, що однонуклеотидні поліморфізми

генів VEGF, ІЛ-6 та ФНП-α, а також гена GSTM1 можуть бути в ролі важливого маркера сприйнятливості до ЗГЕ. Водночас наявність поліморфізмів інших досліджених генів практично не впливала на ризик виникнення цієї соціально значущої патології.

До початку проведення терапії препаратом Імуномакс у хворих на ЗГЕ в перитонеальній рідині було виявлено вірогідне підвищення вмісту ІЛ-6, ІЛ-8 порівняно з жінками з хронічними запальними захворюваннями органів малого таза поза загостренням (група порівняння) і контрольною групою.

Спостерігалось вірогідне підвищення у периферичній крові вмісту ІЛ-6, ІЛ-8 при ЗГЕ порівняно з групою контролю, проте ці відмінності були менш виражені, ніж у перитонеальній рідині. При рецидивах захворювання рівень цих цитокінів у периферичній крові теж був вищим. Після проведення курсу комплексної терапії ЗГЕ (Люкрін у поєднанні з Імуномаксом) у периферичній крові виявлено зниження вмісту ФНП-α на 14%, ІЛ-6 на 13% та ІЛ-8 на 22%.

Відомо, що ФНП-α може сприяти імплантації та розростанню ендометрія в ектопічних місцях за рахунок збільшення експресії адгезійних молекул, індукції ангіогенезу, посилення інвазивності та індукції клітинної проліферації. Отримані нами експериментальні дані на моделях ендометріозу на щурах з використанням ФНП-α показали ефективність подібних протизапальних препаратів у лікуванні ЗГЕ і підтверджують участь ФНП-α у розвитку даного захворювання. Виявлено, що вплив імуномодулятора Імуномакс на рівень цитокінів був більш виражений при ЗГЕ II ступеня.

У групі, в якій застосовували пентоксифілін, рівень вільного ФНП-α у крові був достовірно нижчим (8,1 ± 0,2 проти 9,0 ± 0,3 нг/мл у групі пацієнток, де цей препарат не призначали), що свідчить про достатньо високу активність даного класу препаратів проти ФНП-α.

ВИСНОВКИ

1. При порівняльному аналізі клінічних проявів аденоміозу та ЗГЕ встановлена залежність інтенсивності ураження від тривалості захворювання, наявності супутньої гінекологічної патології, хронічної вірусної інфекції та обтяженого спадкового анамнезу.
2. Наявність гомозиготних алельних варіантів однонуклеотидних поліморфізмів 405CT гена VEGF підвищує ризик виникнення ЗГЕ (ВШ 1,33; 95% ДІ: 1,11-1,45; $p < 0,05$).
3. Наявність гомозиготних алельних варіантів делеційно-поліморфізму гена GSTM1 втричі підвищує ризик виникнення ЗГЕ (ВШ 3,37; 95% ДІ: 2,4-4,6; $p < 0,05$).
4. Наявність гомозиготних алельних варіантів поліморфізму 308GA гена ФНП- α підвищує ризик виникнення ЗГЕ (ВШ 2,31; 95% ДІ: 1;1-3,6, $p < 0,05$).

5. Наявність гомозиготних алельних варіантів поліморфізму 174TA гена ІЛ-6 підвищує ризик виникнення ЗГЕ (ВШ 1,88; 95% ДІ: 1,2-2,6; $p < 0,05$).
6. Цитокиновий баланс у жінок з аденоміозом і ЗГЕ характеризується зрушеннями у вигляді гіперпродукції прозапальних цитокинів ФНП- α , ІЛ-6, ІЛ-10. Тяжкість клінічних проявів генітального ендометріозу корелює з рівнем прозапальних цитокинів ($r = 0,74$, $p < 0,01$).
7. Алгоритм діагностики, прогнозування та лікування ендометріозу має враховувати генетичну детермінацію експресії проангіогенних та прозапальних факторів та їх фактичний вміст у перитонеальній рідині.
8. Клінічним дослідженням доведено ефективність застосування препаратів з вираженою протицитокиновою активністю у комплексному лікуванні ендометріозу.

ЛІТЕРАТУРА

1. Баскаков В.П. Эндометриодная болезнь / В.П. Баскаков, Ю.В. Цвелев, Е.В. Кира. СПб., 2002. – 452 с.
2. Запорожан В.М. Генітальний ендометріоз у жінок репродуктивного віку (діагностика та лікування). / В.М. Запорожан, Б.М. Венцівський, Л.І. Іванюта та ін. – Метод. рекомендації. – Київ. – 2005. – 34 с.
3. Запорожан В.М. Генетична схильність до ендометріозу: від теоретичних моделей до практичного генетичного моніторингу / В.М. Запорожан, О.В. Михайленко // Одеський медичний журнал. – 2009. – № 2 (112). – С. 46-48.
4. Татарчук Т.Ф. Половые стероидные гормоны и иммунная система. Эндокринная гинекология. / Татарчук Т.Ф., Чернышов В.П., Исламова А.О. // Киев: Заповіт 2003; – С. 181-199.
5. Bulletti C., Coccia M.E., Battistoni S. et al. Endometriosis and infertility // J Assist Reprod Genet. – 2010 – Vol. 27(8) – P. 441-447.
6. Guidice L.C., Evers J.L., Healy D.L. Wiley-Blackwell. Endometriosis: Science and Practice. – 2012. – 552 p.

КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНІ ПАРАЛЕЛІ ПЕРЕБІГУ РІЗНИХ ФОРМ ЕНДОМЕТРІОЇДНОЇ ХВОРОБИ

В.М. Запорожан, В.В. Євдокимова

При порівняльному аналізі клінічних проявів аденоміозу та ЗГЕ встановлена залежність інтенсивності ураження від тривалості захворювання, наявності супутньої гінекологічної патології, хронічної вірусної інфекції та обтяженого спадкового анамнезу. Визначена роль однонуклеотидних поліморфізмів генів VEGF, GSTM1, ІЛ-8, ІЛ-6 та ФНП- α у детермінації ризику виникнення ЗГЕ (ВШ 2,31; 95% ДІ: 1,1-3,6; $p < 0,05$). Доведено, що цитокиновий баланс у жінок з аденоміозом і ЗГЕ характеризується зрушеннями у вигляді гіперпродукції прозапальних цитокинів ФНП- α , ІЛ-6, яка корелює з тяжкістю клінічних проявів ($r = 0,74$; $p < 0,01$). У клінічному дослідженні показана ефективність застосування препаратів з вираженою протицитокиновою активністю у комплексному лікуванні ендометріозу.

Ключові слова: ендометріоз, діагностика, лікування, прогнозування.

CLINICAL AND PATHOGENETIC PARALLELS OF THE COURSE OF DIFFERENT ENDOMETRIOID FORMS

V.M. Zaporozhan, V.V. Evdokimova

A comparative analysis of the clinical manifestations of adenomyosis and external endometriosis showed the dependence of the intensity lesion on the duration of disease, presence of concomitant gynecological pathology, chronic virus infection and burdened genetic history. The role of polymorphisms of genes VEGF, GSTM1, IL-8, IL-6 and TNF- α in the determination of risk external genital endometriosis (RR 2.31, CI 95% 1,1-3,6, $p < 0.05$). It was shown that the cytokine balance in women with adenomyosis and external endometriosis characterized by changes in the form of overproduction of proinflammatory cytokines TNF- α , IL-6, which correlates with the severity of clinical symptoms ($r = 0,74$, $p < 0,01$). In a clinical study demonstrated the effectiveness of the use of drugs with severe procytokine activity in treatment of endometriosis.

Keywords: endometriosis, diagnosis, treatment, prognosis