

КОМПЛЕКСНАЯ ТЕРАПИЯ НАРУЖНОГО ГЕНИТАЛЬНОГО ЭНДОМЕТРИОЗА С ПРИМЕНЕНИЕМ ИММУНОМОДУЛЯТОРОВ

В.Н. ЗАПОРОЖАН

д.мед.н., профессор, академик
НАМН Украины, вице-президент
НАМН Украины, ректор Одесского
национального медицинского
университета

В.В. ЕВДОКИМОВА

к.мед.н., ассистент кафедры
акушерства и гинекологии № 1
Одесского национального
медицинского университета

К числу наиболее распространенных гинекологических заболеваний принадлежит генитальный эндометриоз, частота которого в популяции варьирует от 7 до 65% [1-3]. В последние годы отмечается устойчивая тенденция к росту этого заболевания, что приводит к серьезным медико-социальным последствиям, в т.ч. к стойким нарушениям репродуктивной функции и инвалидизации, снижению качества жизни женщин.

В настоящее время эндометриоз рассматривают как системный патологический процесс [2]. Терапия больных эндометриозом по-прежнему вызывает большие трудности, поскольку лечение заключается не только в подавлении клинически активного эндометриоза гормональными препаратами или в удалении его очагов хирургическим путем, но и в избавлении пациенток от осложнений и последствий заболевания в виде болевого синдрома, бесплодия, рубцово-спаечного процесса в области малого таза и психоневрологических нарушений [1, 2, 4]. В контексте существующих представлений об эндометриозе как о гормонально-зависимом заболевании ведущее место в его комплексном лечении наряду с хирургическим удалением очагов занимает гормональная и иммуномодулирующая терапия. Последнее направление особенно актуально, т.к. частота рецидивов заболевания при использовании традиционных схем лечения составляет в среднем 20,0-30,0% [1, 2].

Проведенные различными авторами исследования позволили установить, что эндометриоз развивается на фоне дисфункции иммунной системы, которая выражается в наличии Т-клеточного иммунодефицита, угнетении функций Т-супрессоров, активизации механизмов гиперчувствительности замедленного типа [5-7]. По сравнению с нормой у больных эндометриозом активность Т-лимфоцитов снижена почти вдвое. Степень иммунодефицита коррелирует с тяжестью и распространенностью процесса, а также зависит от клинико-анатомических вариантов заболевания и локализации эндометриозных очагов [1, 2, 5]. При эндометриозе количество В-лимфоцитов с рецепторами для С3-компонента комплемента увеличивается по сравнению с контролем на 60%, в то же время процентное содержание и абсолютное количество в периферической

крови В-клеток резко снижается. У пациенток с эндометриозом существуют дефекты естественной киллерной активности лейкоцитов периферической крови, которые теряют способность распознавать и лизировать аутологичные эндометриальные клетки [6, 7]. Кроме того, при наружном генитальном эндометриозе (НГЭ) снижается число NK-клеток (натуральных киллеров) периферической крови по сравнению со здоровыми женщинами [7]. В работах Н.Л. Крамаровой (2002) показано, что эндометриоз сопровождается снижением цитотоксической активности NK-клеток в перитонеальной жидкости и периферической крови, причем степень снижения коррелирует со степенью распространенности заболевания. При этом в некоторых исследованиях было обнаружено появление специфических антител к эндометриозной ткани в перитонеальной жидкости и повышение активности Т-лимфоцитов в реакции с миогенами [7].

В последние годы появились препараты, обладающие широким спектром иммуномодулирующих эффектов [8], в т.ч. природные низкомолекулярные пептидогликаны, к числу которых относится препарат российского производства иммуномакс. Его иммуномодулирующее действие заключается в усилении механизмов защиты от бактериальных и ряда вирусных инфекций, активации важных звеньев иммунной системы, а также в усилении цитолитической активности NK-клеток, тканевых макрофагов, активации секреции провоспалительных цитокинов циркулирующими моноцитами и интенсификации процесса выработки антител против чужеродных антигенов [9, 10]. Тем не менее опыт комплексной терапии генитального эндометриоза с применением данного иммуномодулятора исчерпывается лишь небольшим числом сообщений [10-12].

Целью настоящего исследования была оценка эффективности комплексной терапии генитального эндометриоза с применением иммуномодуляторов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование выполнялось на протяжении 2008-2011 гг. на базе Военно-медицинского клинического центра Южного региона (г. Одесса). Было обследовано 300 женщин репродуктивного возраста, в т.ч. 100 практически здоровых (первая [контрольная] группа),

ТАБЛИЦА

Показатель		До лечения	После 1 мес лечения
Лейкоциты, × 10 ⁹ /л		6,42 ± 0,40	5,89 ± 0,26
Нейтрофилы	%	62,33 ± 0,84	62,31 ± 0,72
	× 10 ⁹ /л	3,98 ± 0,86	3,68 ± 0,18
Моноциты	%	4,33 ± 0,13	3,41 ± 0,16***
	× 10 ⁹ /л	0,29 ± 0,03	0,21 ± 0,02***
Лимфоциты	%	32,85 ± 0,86	37,28 ± 0,74***
	× 10 ⁹ /л	2,10 ± 0,15	2,18 ± 0,09**
CD3-лимфоциты	%	45,68 ± 1,14	62,31 ± 0,95
	× 10 ⁹ /л	1,09 ± 0,05	1,47 ± 0,05***
CD4-лимфоциты	%	27,78 ± 0,79	41,95 ± 0,74***
	× 10 ⁹ /л	0,67 ± 0,05	0,98 ± 0,05***
CD8-лимфоциты	%	21,81 ± 0,79	27,22 ± 0,82
	× 10 ⁹ /л	0,53 ± 0,03	0,65 ± 0,05*
CD16-лимфоциты	%	10,34 ± 0,61	20,81 ± 0,82***
	× 10 ⁹ /л	0,26 ± 0,02	0,48 ± 0,02***
CD19-лимфоциты	%	17,19 ± 0,90	17,13 ± 0,87
	× 10 ⁹ /л	0,41 ± 0,03	0,39 ± 0,03
CD25-лимфоциты	%	5,44 ± 0,26	12,42 ± 0,25***
	× 10 ⁹ /л	0,14 ± 0,02	0,25 ± 0,02***
Иммуноглобулин класса А (IgA), г/л		1,45 ± 0,15	1,57 ± 0,10
IgG, г/л		15,40 ± 0,75	16,70 ± 0,62
IgM, г/л		2,06 ± 0,12	2,07 ± 0,11
НТС-стимулированная активность нейтрофилов, %		16,59 ± 0,55	41,92 ± 1,42***
НТС-спонтанная активность нейтрофилов, %		8,35 ± 0,56	16,13 ± 0,91***
ИЛ-6		5243,75 ± 133,11	4060 ± 98,57***
ИЛ-8		6240,55 ± 174,81	1997,74 ± 33,82***
ИФН-γ		41,22 ± 3,89	229,28 ± 5,99***
ФНО-α		210,1 ± 10,95	163,15 ± 6,12

100 больных аденомиозом (вторая группа) и 100 женщин с НГЭ (третья группа). Диагноз у всех пациенток был подтвержден во время лапароскопии или чревосечения, а также результатами гистологического исследования.

Наряду с традиционной терапией (агонисты гонадотропных релизинг-гормонов, прогестины) в состав комплексной терапии включали препарат иммуномакс по схеме: внутримышечно 1 флакон, предварительно разведенный в 1 мл воды для инъекций, на 1; 2; 3; 8; 9; 10-й день лечения.

Статистическую обработку проводили средствами стандартных пакетов программ Statistica 6.15 (StatSoft Inc., США).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Возраст больных колебался в пределах от 19 до 45 лет. Средний возраст пациенток контрольной группы, обследованных в рамках диспансеризации или согласно программе обследования при мужском факторе беспло-

дия в семье, составил 30,5 ± 0,7 года, во второй группе – 29,7 ± 0,9 года и в третьей – 29,5 ± 0,3 года.

У пациенток второй группы превалировал аденомиоз II-III степени (65,0%). В третьей группе степень распространенности процесса определяли в баллах по классификации Американского общества фертильности AFS-R. Так, у 40 (40%) больных была выявлена I степень эндометриоза, у 25 (25%) – II; у 24 (24%) – III; и у 11 (11%) пациенток – IV степень.

Следует отметить рост болезненности и обильности менструаций по мере прогрессирования заболевания во второй и третьей группах. Бесплодием страдали 157 женщин (78,5% от общего количества пациенток первой и второй групп) больных; из них 79 (39,5%) – имели первичное бесплодие, а 78 (39,0%) – вторичное. Продолжительность первичного бесплодия составила от 2 до 13 лет включительно: у 26 (32,3%) – до 3 лет, у 14 (17,8%) – от 4 до 6 лет; у 21 пациентки продолжительность первичного бесплодия составила от 7 до

ТАБЛИЦА. ИММУНОЛОГИЧЕСКИЙ СТАТУС ПАЦИЕНТОК

Достоверность отличий между показателями до лечения и через 1 мес после лечения:

* p < 0,05;
** p < 0,01;
*** p < 0,001



Результаты исследования с участием 300 женщин показали, что комплексная терапия генитального эндометриоза с применением иммуномодулятора иммуномакс нормализует показатели иммунограммы, улучшает прогноз заболевания и предотвращает его рецидивы

9 лет, а у 22 – 10 лет и более. Таким образом, в данной выборке чаще встречались больные НГЭ с продолжительностью первичного бесплодия более 6 лет. Полученные результаты свидетельствуют о том, что целесообразно использовать более активную тактику для выявления причин первичного бесплодия в более ранние сроки. Эта рекомендация подтверждается и опытом ряда отечественных и зарубежных авторов – широкое применение лечебно-диагностической лапароскопии и современных интраскопических технологий позволило снизить средний срок выявления причины бесплодия до 3-4 лет, в т.ч. НГЭ или внутреннего генитального эндометриоза.

Время наступления менархе у пациенток с НГЭ – от 10 до 16 лет (в среднем $12,8 \pm 2,1$ года). Средняя продолжительность менструального цикла – $27,9 \pm 3,8$ дня, продолжительность менструального кровотечения в среднем – $5,2 \pm 2,3$ дня. Клиническая картина заболевания в группах сравнения была стереотипной. У 72 (72%) больных НГЭ выявлена дисменорея. Регулярный менструальный цикл преобладал у 71 (71%) женщины с аденомиозом, нарушение менструального цикла выявлено у 29 (29%) пациенток. Пройоменорея отмечена у 4 (4%) лиц, нарушение менструального цикла по типу опсоменореи – у 5 (45%), межменструальные кровянистые выделения – у 15 (15%). Гипоменорея отмечена у 2 (2%) пациенток, умеренные менструации – у 60 (60%), гиперменорея – у 38 (38%) женщин. Мажущие кровянистые выделения до и/или после менструации наблюдались у 65 (65%) пациенток с НГЭ.

При изучении иммунного статуса больных получены следующие результаты (таблица). По данным спонтанного НСТ-теста,* у всех лиц с эндометриозом до лечения было выявлено достоверное повышение активности нейтрофилов – до 43%. При этом активность нейтрофилов по данным стимулированного НСТ-теста у женщин с эндометриозом достоверно не отличалась от нормы. После приема препарата достоверно возростала кислородозависимая цитотоксичность нейтрофилов. В то же время количество моноцитов после применения препарата достоверно снижалось по сравнению с исходным, тем не менее превышая показатель нормы.

До начала лечения иммуномаксом у больных, страдающих эндометриозом, отмечалось достоверное повышение уровня фактора некроза опухоли α (ФНО- α) до 35%, интерлейкина 6-го типа (ИЛ-6) – в 1,5 раза, ИЛ-8 – в 5 раз (по сравнению со здоровыми). При этом уровень продукции интерферона типа γ (ИФН- γ) был снижен до 36%.

Таким образом, увеличение количества моноцитов, а также повышение уровня продук-

ции ФНО- α , ИЛ-6 и ИЛ-8 в периферической крови больных эндометриозом указывают на активацию макрофагального звена иммунитета, а одновременно и на снижение активности Т-клеточного звена иммунитета и NK-клеток, подтвержденной уменьшением процентного количества CD3-, CD4-, CD8-, CD16-, CD25-лимфоцитов, уровнем продукции ИФН- γ .

На фоне лечения порепаратом иммуномакс при иммунопатологических состояниях у пациенток с эндометриозом наблюдалась ликвидация проявлений иммунной недостаточности, прежде всего в клеточном звене иммунной системы:

- восстанавливались абсолютная концентрация лимфоцитов и численность субпопуляций Т-хелперов (Th);
- повышались концентрация и функциональная активность NK-клеток и лимфоцитов, несущих рецепторы активации (CD25);
- нормализовалось значение иммунорегуляторного индекса;
- улучшались функциональные характеристики клеточной иммунореактивности;
- формировалась Th1-девиация функционирования клеточного и цитокинового профиля, стимуляция IgA на IgM и IgG.

Использование иммуномакса в клинической практике показало его эффективность при лечении эндометриоза за счет активирующего действия на пролиферацию Т-лимфоцитов, стимуляции клеточной дифференциации цитотоксических Т-лимфоцитов и NK-клеток, регуляции баланса между про- и противовоспалительными цитокинами. А его применение в комплексной терапии эндометриоза как заболевания, сопряженного с развитием иммунной дисфункции, получено в ряде исследований. Кроме того, на фоне применения иммуномакса наблюдалось более выраженное снижение болевого синдрома и улучшение психоэмоционального состояния пациенток с эндометриозом.

По нашим данным, в одном случае после однократного курса лечения этим препаратом произошел регресс эндометриоидной кисты, что исключило последующее применение хирургического лечения. Причины данного феномена остаются недостаточно изученными, поскольку иммуномодулирующая терапия сочетается с гормональными воздействиями.

У больных, в комплексной терапии которых был использован иммуномакс, через 1 мес после лапароскопии отмечалось увеличение продукции ИФН- γ в 3,5 раза, при этом продукция ФНО- α и ИЛ-6 у этих пациенток уменьшилась на 22,5%, а ИЛ-8 – в 3,1 раза.

Следовательно, использование данного иммуномодулятора способствовало значительному увеличению количества иммунокомпетентных клеток, участвующих в реализации

* Тест восстановления нитросинего тетразолия, характеризует окислительно-восстановительный потенциал нейтрофилов, являющийся одним из важных показателей их фагоцитарной активности (прим. ред.).

Th1-иммунного ответа, т.е. именно тех субпопуляций, снижение которых было зарегистрировано у женщин с эндометриозом до начала терапии. При изучении продукции цитокинов у этих пациенток через месяц уровень выработки цитокинов существенно не изменился. Уровень ФНО- α и ИЛ-6 после комплексного лечения (гормонотерапии) у них снизился на 21%, ИЛ-8 – до 3 раз. Случаев рецидивов заболевания после применения иммуномодулятора в группах сравнения не выявлено.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баскаков В.П. Эндометриозидная болезнь / В.П. Баскаков, Ю.В. Цвелев, Е.В. Кира. – СПб., 2002. – 452 с.
2. Евдокимова В.В. Імунологічне дослідження крові пацієнток, хворих на ендометріоз. Сучасні принципи лікування генітального ендометріозу імуномодуляторами / В.В. Евдокимова // Практична медицина. – 2011. – Вип. 4. – Т. XVII. – С. 67-78.
3. Евдокимова В.В. Современные принципы лечения наружного генитального эндометриоза и восстановление фертильности. Показатели иммунологического состояния и цитокинового профиля крови / В.В. Евдокимова // Вісник морської медицини. – 2012. – № 2 (56). – С. 60-66.
4. Ищенко А.И. Эндометриоз. Диагностика и лечение. / А.И. Ищенко, Е.А. Кудрина. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2002. – 115 с.
5. Крамарева Н.Л. Значение компонентов иммунной системы и генетических факторов в патогенезе и терапии наружного генитального эндометриоза. Автореферат дисс. на соиск. уч. ст. канд. мед. наук. – СПб, 2002. – 24 с.

ВЫВОДЫ

1. Применение природного низкомолекулярного иммуномодулятора иммуномакс в комплексной терапии генитального эндометриоза позволило нормализовать показатели иммунограммы.
2. Комплексная терапия с применением иммуномодуляторов обуславливает улучшение прогноза заболевания и предотвращение развития рецидивов эндометриоза.

6. Линде В.А. Иммунологические аспекты эндометриозов (обзор литературы) / В.А. Линде, Н.А. Татарова, О.И. Гришанина // Проблемы репродукции. – 2008. – № 4. – С. 74-77.
7. Малашенкова И.К. К вопросу о значении индивидуального подбора иммунокорректоров / И.К. Малашенкова, Н.А. Дидковскип, А.А. Левко // Фарматека. – 2004. – № 12. – С. 26-33.
8. Dmowski P.W. Immunology of endometriosis. / P.W. Dmowski, D.P. Braun // Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. – 2004 – Vol. 18 (2) – P. 245-26.
9. Guidice L.C., Evers J.L., Healy D.L., WILEY-Blackwell NY. Endometriosis: Science and Practice / 1 ed. – 2012. – 552 p.
10. Nothnick W.B. Endometriosis: in search of optimal treatment / W.B. Nothnick // Minerva Ginecol. – 2010. – Vol. 62 (1) – P. 17-31.
11. Laschke M.W. Anti-angiogenic treatment strategies for the therapy of endometriosis / M.W. Laschke, M.D. Menger // Hum Reprod Update. – 2012. – Vol. 18 (6) – P. 682-702.

КОМПЛЕКСНАЯ ТЕРАПИЯ НАРУЖНОГО ГЕНИТАЛЬНОГО ЭНДОМЕТРИОЗА С ПРИМЕНЕНИЕМ ИММУНОМОДУЛЯТОРОВ

В.Н. Запорожан, В.В. Евдокимова

При изучении продукции цитокинов у больных эндометриозом через 1 мес их уровень существенно не изменился. Уровень ФНО- α и ИЛ-6 у пациенток после комплексного лечения (гормонотерапии) снизился на 21% и ИЛ-8 – в 3 раза. Случаев рецидивов заболевания после использования иммуномодуляторов в группах сравнения не выявлено. Применение естественного низкомолекулярного иммуномодулятора иммуномакс в комплексной терапии генитального эндометриоза позволило нормализовать показатели иммунограммы. Комплексная терапия с использованием этого препарата улучшила прогноз заболевания и предупредила развитие рецидивов эндометриоза.

Ключевые слова: эндометриоз, аденомиоз, иммуномодулирующая терапия, цитокины, фактор некроза опухоли.

COMPLEX THERAPY OF EXTERNAL GENITAL ENDOMETRIOSIS WITH IMMUNOMODYLATORS

V.N. Zaporozhan, V.V. Evdokimova

In the study of cytokine production in patients with endometriosis after 1 month the cytokine production levels did not change significantly. The level of TNF- α and IL-6 in these patients after combined treatment (hormone therapy) decreased by 21% and IL-8 to 3 times. There was not recurrence of the disease after using immunomodulators in the comparison groups. The use of natural low molecular weight immunomodulator Immunomax in the treatment of endometriosis normalized indicators of immunograms. Combined therapy with the use of immunomodulators improved prognosis and prevent endometriosis recurrence.

Keywords: endometriosis, adenomiosis, imomodulator therapy, cytokines, tumor necrosis factor.