

ДИНАМІКА ЗМІН СУБПОПУЛЯЦІЙНОГО СКЛАДУ ІМУНОКОМПЕТЕНТНИХ КЛІТИН ПЕРИФЕРИЧНОЇ КРОВІ ХВОРИХ З ЗОВНІШНІМ ГЕНІТАЛЬНИМ ЕНДОМЕТРІОЗОМ ПРИ ПРОВЕДЕННІ ЛІКУВАННЯ ІЗ ЗАСТОСУВАННЯМ НИЗЬКОМОЛЕКУЛЯРНОГО МЕТАБОЛІЧНОГО ІМУНОМОДУЛЯТОРА

ДИНАМІКА ЗМІН СУБПОПУЛЯЦІЙНОГО СКЛАДУ ІМУНОКОМПЕТЕНТНИХ КЛІТИН ПЕРИФЕРИЧНОЇ КРОВІ ХВОРИХ З ЗОВНІШНІМ ГЕНІТАЛЬНИМ ЕНДОМЕТРІОЗОМ ПРИ ПРОВЕДЕННІ ЛІКУВАННЯ ІЗ ЗАСТОСУВАННЯМ НИЗЬКОМОЛЕКУЛЯРНОГО МЕТАБОЛІЧНОГО ІМУНОМОДУЛЯТОРА – В результаті обстеження 52 пацієнток із зовнішнім генітальним ендометріозом виявлено, що проведення комплексного лікування із застосуванням низькомолекулярного метаболічного імуномодулятора 5-аміно-1,2,3,4-тетрагідрофталазин-1,4-діону натрієвої солі забезпечує збільшення відносної концентрації Т-хелперів (CD4-клітин), В-лімфоцитів (CD22) і натуральних килерів (CD16) та нормалізує імунорегуляторний індекс.

ДИНАМИКА ИЗМЕНЕНИЙ СУБПОПУЛЯЦИОННОГО СОСТАВА ИММУНОКОМПЕТЕНТНЫХ КЛЕТОК ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ БОЛЬНЫХ С ВНЕШНИМ ГЕНИТАЛЬНЫМ ЭНДОМЕТРИОЗОМ ПРИ ЛЕЧЕНИИ С ПРИМЕНЕНИЕМ НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНОГО МЕТАБОЛИЧЕСКОГО ИМУНОМОДУЛЯТОРА – В результате обследования 52 пациенток с наружным генитальным эндометриозом выявлено, что проведение комплексного лечения с применением низкомолекулярного метаболического иммуномодулятора 5-амино-1, 2, 3, 4-тетрагидрофталазин-1, 4-диона натриевой соли обеспечивает увеличение относительной концентрации Т-хелперов (CD4-клеток), В-лимфоцитов (CD22), натуральных киллеров (CD16) и нормализирует иммунорегуляторный индекс.

DYNAMIC CHANGES OF SUBPOPULATION COMPOSITION IMMUNOCOMPETENT CELLS OF PERIPHERAL BLOOD OF PATIENTS WITH TREATMENT OF EXTERNAL GENITAL ENDOMETRIOSIS AND USING LOW-MOLECULAR METABOLIC IMMUNOMODULATOR – The results of 52 patients examination with external genital endometriosis showed that the realization of complex treatment that used low-molecular metabolic immunomodulator 5-amino-1,2,3,4-tetrahydroftalazyn-1,4-dione sodium provides magnification of relative concentration T-helpers (CD4-cells), B-lymphocytes (CD22) and natural killers (CD16) and makes immunoregulatory index normal.

Ключові слова: ендометріоз, імунокомпетентні клітини, метаболічний низькомолекулярний імуномодулятор.

Ключевые слова: эндометриоз, иммунокомпетентные клетки, метаболический низкомолекулярный иммуномодулятор.

Key words: endometriosis, immunocompetent cells, low-molecular metabolic immunomodulator.

ВСТУП Згідно з даними літературних джерел, на сьогодні існує багато теорій щодо походження ендометріозу [1–3]. Разом з цим, серед науковців продовжують тривати активні дискусії відносно етіології та патогенезу вказаного захворювання. Аналіз опублікованих даних за останнє десятиліття вказує на те, що імунологічна дисрегуляція є одним із вагомих причинних факторів розвитку захворювання [4].

На сучасному етапі патогенетичний підхід до лікування ендометріозу базується на уявленні про те, що вказане захворювання є гормонозалежним і розвивається на фоні імунологічного дисбалансу [4–6]. Однак на сьогодні не існує чітко сформульованої думки відносно

механізму розвитку даної патології. Тому різноманітність теорій патогенезу захворювання доводить рівноправність клінічних підходів до терапії ендометріозу, що підтверджується позитивною динамікою клінічного перебігу за умови застосування різних схем лікування, які включають препарати з різною фармакодинамікою [4, 5, 7].

У сучасній гінекології тактика комплексного лікування ендометріозу передбачає застосування імуно-тропних препаратів [10]. Новим напрямком імуно-терапії вказаної патології є застосування низькомолекулярних метаболічних імуномодуляторів, які володіють протизапальним ефектом, що особливо важливо для припинення прогресування явищ асептичного запалення осередків ендометріюїдних гетеротопій [10, 11].

З метою забезпечення адекватної імунокорекції важливо виявити порушення, що виникають на різних рівнях імунної регуляції. Одним із ефективних методів виявлення імунологічних порушень є дослідження субпопуляційного складу імунокомпетентних клітин.

Метою нашого дослідження було виявлення особливостей імунної відповіді організму в пацієнток із зовнішнім генітальним ендометріозом, при проведенні комплексного лікування із застосуванням сучасного низькомолекулярного метаболічного імуномодулятора 5-аміно-1,2,3,4-тетрагідрофталазин-1,4-діону натрієвої солі.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ У відділенні оперативної гінекології Тернопільського обласного клінічного перинатального центру “Мати і дитина” та відділенні малоінвазивної хірургії КЗ ТОР “Тернопільська університетська лікарня” під нашим спостереженням знаходилося 52 пацієнток із зовнішнім генітальним ендометріозом. Вік хворих коливався від 20 до 44 років. Діагноз ендометріозу яєчників був підтверджений під час операційного лікування. Хірургічне втручання в об’ємі видалення ендометріюїдного вогнища виконували лапароскопічним та лапаротомним доступами.

Усіх жінок поділено на три групи. Контрольна група включала 6 здорових жінок. До складу першої групи було віднесено 25 пацієнток, яким в післяопераційному періоді проводили три ін’єкції агоністів гонадо-рилізінг гормону. До складу другої групи увійшло 27 хворих, яким поряд з гормональним лікуванням застосовували імунотерапію.

У післяопераційному періоді (з 1 дня після операції) низькомолекулярний метаболічний імуномодулятор 5-аміно-1,2,3,4-тетрагідрофталазин-1,4-діону натрієвої солі вводили внутрішньом’язово протягом 5 днів по 200 мг 1 раз на добу, а впродовж наступних 15 днів – по 100 мг 1 раз на добу. З метою дослідження субпопуляційного складу імунокомпетентних клітин у хворих проводили забір периферичної крові з вени з 8 до 10 год ранку (натще). Протягом 1,5 год біологічний матеріал транспортували до лабораторії. Визначення

субпопуляції Т- і В-лімфоцитів проводили за допомогою реакції розеткоутворення з еритроцитами, на яких адсорбовано моноклональні антитіла проти рецепторів CD3 (Т-лімфоцити), CD4 (Т-хелпери/індуктори), CD8 (Т-цитотоксичні), CD16 (натуральні кілери), CD22 (В-лімфоцити), використовуючи тест-системи виробництва ТОВНВЛ "Гранум" (Харків, Україна). Результати дослідження реєстрували за допомогою світлооптичного мікроскопа з імерсійною системою.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ Визначення субпопуляцій імунокомпетентних 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 пацієнток із зовнішнім генітальним ендометріозом відмічали зниження відносного вмісту Т-хелперів (CD4) та Т-кілерів (CD8), порівняно з показниками здорових осіб, на 28,2 та 14,1 % відповідно. При цьому спостерігали зниження імунорегуляторного індексу на 15,8 %. Відносний вміст природних кілерів (CD16) та В-лімфоцитів (CD22) від норми не відхилявся (табл. 1).

У післяопераційний період як в першій так і у другій групах обстежуваних пацієнток виявлено тенденцію до зростання відносного вмісту субпопуляцій Т-лімфоцитів. Однак в першій групі спостерігалось більш стрімке зростання даних показників переважно за рахунок зростання CD4-клітин. Так, на 15 та 30 день після операції у вказаній серії спостережуваних відмічено зростання вмісту Т-хелперів (CD4) на 21,0 та 44,1 %, порівняно з показниками, які отримано до проведення операційного втручання. Тоді як у вказані терміни в пацієнток другої групи вміст CD4-клітин зростав лише на 11,0 та 15,6 %.

За умови незначного зростання концентрації CD8-клітин в обох серіях спостережуваних хворих, показники імунорегуляторного індексу у вказаних клінічних групах суттєво відрізнялись. Так, в першій групі хворих на 15 та 30 добу після проведених операційних втручань вказаний індекс зростав на 22,5 та 38,8 % відповідно (порівняно з показниками, які було отримано до лікування). При цьому в другій групі значення імунорегуляторного індексу були нижчими від норми у всі терміни спостережень.

Таблиця 1. Субпопуляційний склад імунокомпетентних клітин у пацієнток із зовнішнім генітальним ендометріозом у різні терміни лікування

Показник	Показник здорових осіб	Термін дослідження				
		до операції	15 доба після операції		30 доба після операції	
			перша група	друга група	перша група	друга група
CD3, %	62,5±3,7*	45,3±1,2	53,5±1,4	51,4±1,5	63,3±1,5	60,9±1,2
CD4, %	39,3±3,4*	28,2±0,7	35,7±1,7	31,3±1,1	40,6±2,1	32,6±2,3
CD8, %	20,5±2,1*	17,6±0,4	18,2±1,6	19,1±2,5	18,4±2,9	20,3±3,4
Index CD4/CD8	1,92±0,20	1,6±0,10	1,96±0,20	1,64±0,11	2,22±0,10	1,61±0,20
CD22, %	11,6±1,0*	12,1±0,6	13,5±1,2	11,2±0,7	15,9±0,7	11,4±1,3
CD16, %	13,5±1,8*	12,9±0,7	14,3±0,5	12,6±0,5	16,7±1,3	12,9±1,1

На фоні імунокоригуючої терапії також зростала концентрація В-лімфоцитів (CD22) та натуральних кілерів (CD16) на 15 та 30 добу спостережень (вказані показники зростали на 16,4; 5,9 % (15 доба) та 34,1 %; 29,5 % (30 доба) відповідно). Тоді як у другій групі хворих вищеописаної тенденції не спостерігалось.

Препарат "5-аміно-1,2,3,4-тетрагідрофталазин-1,4-діону натрієва сіль" є похідним фталгідрозиду і володіє імуномодулюючими та протизапальними властивостями за рахунок впливу на метаболічну та функціональну активності макрофагів, підсилює їх синтетичну функцію, сприяючи звільненню активатора плазмінотому ендотеліоцитами, попереджує тромботворення, покращує мікроциркуляцію та запобігає розвитку гіпоксії.

Під час клінічного спостереження у хворих жінок із зовнішнім генітальним ендометріозом виявлено пригнічення клітинної ланки імунітету, що проявлялось зниженням відносного вмісту CD3-клітин та зниженням показників імунорегуляторного індексу CD4/CD8. При цьому останній був нижче норми в другій досліджуваній групі у всі терміни спостережень.

У процесі лікування пацієнток із зовнішнім генітальним ендометріозом в першій та другій групах виявлено відмінності в динаміці зростання відносного вмісту субпопуляцій Т-лімфоцитів переважно за рахунок Т-хелперів (CD4-клітин), концентрація яких зростала на 44,1 % (в першій групі) через місяць після

початку лікування. Аналогічну тенденцію відмічали при дослідженні імунорегуляторного індексу, який зростав на 38,8 % на 30 день після операції на фоні базисної та імунокорегуючої терапії.

На помітну мобілізацію системи імунного захисту при комплексному лікуванні хворих на ендометріоз із застосуванням низькомолекулярних метаболічних імуномодуляторів вказувало збільшення концентрації природних кілерів (CD16) та В-лімфоцитів (CD22), які зростали через місяць відпочатку лікування на 34,1 та 29,5 % відповідно.

ВИСНОВКИ Аналізуючи результати імунологічних досліджень у пацієнток із зовнішнім генітальним ендометріозом слід зробити висновок, що застосування низькомолекулярного метаболічного імуномодулятора 5-аміно-1,2,3,4-тетрагідрофталазин-1,4-діону натрієвої солі при проведенні комплексного лікування вказаної патології віднолює субпопуляційний склад імунокомпетентних клітин, мобілізує реакції клітинного імунітету, а відтак ефективно забезпечує імуотропний ефект. Вищевказане обґрунтовує доцільність включення запропонованого імуномодулятора в комплексне лікування хворих з ендометріозом за умови супутніх розладів імунної відповіді.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Адамян Л. В. // Проблемы репродукции / Л. В. Адамян, А. А. Осипова, М. М. Сонова. – 2006. – № 5. – С. 11–15.

2. Бурлев В. А. // Проблемы репродукции / В. А. Бурлев, А. В. Бурлев. – 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. Гормональная и иммуноориентированная терапия генитального эндометриоза : пособ. для врачей / В. С. Корсак, М. А. Тарасова, С. А. Сельков и др. – СПб. : Н-ЛЛ, 2002. – 21 с.
5. Локальная продукция цитокинов у пациенток с наружным генитальным эндометриозом / С. А. Сельков, Н. Л. Крамарева, О. В. Павлов, М. И. Ярмолинская // Журнал акушерства и женских болезней. – 2002. – Т. LI, № 3. – С. 57–62.
6. Особенности системного и локального иммунного ответа у женщин с различными формами эндометриоза / Н. Ю. Сотникова, Ю. С. Анциферова, Л. В. Посисеева [и др.] // Клин. иммунол. – 2004. – № 4. – С. 242–245.
7. Татарчук Т. Ф. Половые стероидные гормоны и иммунная система. Эндокринная гинекология / Т. Ф. Татарчук, В. П. Чернышов, А. О. Исламова. – Киев : Заповіт, 2003. – С. 181–199.
8. Корнеева И. Е. Современная концепция диагностики и лечения бесплодия в браке : автореф. дис. на соискание научн. степени д. мед. наук / И. Е. Корнеева. – М., 2003. – 38 с.
9. Чернова Е. Г. Клинико-иммунологическая эффективность ронколейкина в комплексном лечении наружного генитального эндометриоза : автореф. дис. на соискание научн. степени канд. мед. наук / Е. Г. Чернова. – М. : Б.и., 2002. – 24 с.
10. Патогенетическое обоснование применения иммуномодулятора “Галавит®” в терапии наружного генитального эндометриоза / М. И. Ярмолинская, М. А. Тарасова, С. А. Селютин [и др.] // Журнал Российского общества акушеров-гинекологов. – 2008. – № 4. – С. 29–30.
11. Роль иммуномодулятора “Галавит” в онкологической и хирургической практике / Л. И. Коробкова, Л. З. Вельшер, А. Б. Германов [и др.] // Российский биотерапевтический журнал. – 2004. – № 2. – С. 78–84.

Отримано 09.10.13