

УДК 618.145-007.415-085

DOI: 10.24061/2413-4260.VIII.3.29.2018.10

*Н.А. Щербина, Е.П. Гнатко, Л.В. Потапова,  
И.Н. Щербина, О.П. Лушко*ПРИНЦИПЫ КОНСЕРВАТИВНОЙ  
ТЕРАПИИ С УЧЕТОМ ЛОКАЛИЗАЦИИ  
ЭНДОМЕТРИОИДНЫХ ГЕТЕРОТОПИЙХарьковский национальный медицинский университет  
(г. Харьков, Украина)

**Резюме:** В работе представлены принципы консервативной терапии больных с учетом локализации эндометриоидных гетеротопий, особенностей иммунного и гормонального гомеостаза.

**Целью работы** явилось изучение механизмов патогенеза различных форм и степеней распространения генитального эндометриоза и разработка рациональной лечебной тактики, направленной на повышение эффективности лечения и реабилитации больных.

**Материалы и методы.** Обследовано 115 больных наружным и внутренним эндометриозом I–II, III–IV степени распространения. 57 (49,6%) пациенткам проводилось традиционное консервативное лечение эндометриоза. 58 (50,4%) пациенток получали дифференцированное гормональное и иммунологическое лечение с учетом локализации эндометриоидных гетеротопий.

**Результаты исследования.** Проведенные исследования показали, что нарушения в состоянии общего иммунитета у больных различными клиническими формами эндометриоза носят вторичный характер, на что указывает динамика нарастания изменений в иммунном статусе больных с ростом степени распространения заболевания, а также наличие существенных отличий в общей иммунологической реактивности в зависимости от локализации эндометриоидных гетеротопий. Гормональный местный гомеостаз также имеет определенные отличия в зависимости от локализации и степени тяжести процесса и это необходимо учитывать при проведении патогенетического лечения эндометриоза различной локализации.

**Выводы.** Проведенное изучение терапевтической эффективности дифференцированного лечения с учетом локализации и степень распространения процесса показало более быстрое снижение болевого синдрома, а также более раннее восстановление репродуктивной функции. Консервативная терапия эндометриоза, проводимая с учетом локализации эндометриоидных гетеротопий, особенностей иммунного и гормонального гомеостаза, приводит к более раннему и стабильному клиническому эффекту, по сравнению с традиционной терапией, способствует уменьшению рецидивов эндометриоза в 1,5–2 раза.

**Ключевые слова:** эндометриоидные гетеротопии; консервативная терапия.

**Введение**

На протяжении многих лет эндометриозу как медико – социальному фактору отводится немаловажная роль. Актуальность проблемы не только не утрачена, но напротив, существенно возросла [8]. Данное обстоятельство связано с имеющейся тенденцией к увеличению частоты эндометриоза, сложностью его диагностики на начальных этапах развития, отсутствием четкой концепции в системе обследования и лечения больных эндометриозом, увеличением частоты случаев тяжелого течения с нарушением трудоспособности и репродуктивной функции женщин. К одной из особенностей эндометриоза следует отнести его способность к инфильтративному росту с проникновением в окружающие ткани с деструкцией последних.

Известно, что подавляющее большинство больных страдает болевым синдромом, каждая вторая – бесплодием, у многих из них выявляются нарушения эндокринного и иммунного статуса, функциональные изменения центральной вегетативной нервной и других систем, обеспечивающих гомеостаз. Что же является ключевым звеном в развитии этого заболевания, что первично или что вторично остаются дискуссионными вопросами.

Диагностика эндометриоза является одной из наиболее сложных из-за многоликости его клинических форм. В настоящее время изучаются генетические, гормональные, иммунологические, эмбриональные, экологические аспекты эндометриоза, которым уделяется определенная роль в патогенезе. Осложняет проблему

эндометриоза отсутствие неинвазивных методов диагностики – “золотым” стандартом диагностики является лапароскопия с последующим исследованием удаленных биоптатов [10].

Кроме того множество существующих патогенетических концепций [10], многообразие локализаций и степеней распространения, склонность к прогрессированию и рецидивированию создают сложности для практического врача в плане выбора адекватного метода диагностики и оптимального лечения в каждом конкретном случае. Безусловно, эндометриоз относится к мультидисциплинарной проблеме и ключевым моментом, определяющим прогресс, является расшифровка его этиопатогенеза.

**Целью и заданием исследования** явилось изучение механизмов патогенеза различных форм и степеней распространения генитального эндометриоза и разработка рациональной консервативной лечебной тактики, направленной на повышение эффективности лечения и реабилитации больных.

**Материалы и методы**

Обследовано 150 пациенток в возрасте 19–45 лет. I клиническую группу (контрольную) составили 35 (23,3%) здоровых фертильных женщин. Во II клиническую группу вошли 40 (26,7%) пациенток с аденомиозом I–IV степени, в III клиническую группу вошли 40 (26,7%) больных эндометриозом яичников I–IV степени, в IV груп-

пу вошли 35 (23,3%) больных ретроцервикальным эндометриозом I–IV степени.

С целью изучения терапевтической эффективности дифференцированного лечения больных эндометриозом во II – IV клинической группах были выделены две подгруппы. В контрольных подгруппах 57 (49,6%) пациенткам проводилось традиционное консервативное лечение эндометриоза. В основных подгруппах 58 (50,4%) пациенток получали дифференцированное гормональное и иммунологическое лечение с учетом локализации и степени распространения эндометриозидных гетеротопий.

В плане обследования всем больным проводились общеклинические, инструментальные и специальные методы исследования. Программа иммунологических исследований включала изучение Т-системы и фагоцитарного звена иммунитета. Кровь для исследований брали из локтевой вены. Фенотип лимфоцитов крови определяли с помощью проточной цитометрии антител [3].

Для идентификации в цитоплазме Т-лимфоцитов маркерного белка Foxp3 (Трег-клетки), цитокинов ИЛ-4 (Th2-клетки) и ИНФγ (Th1-клетки) использовали моноклональные антитела Foxp3-Alexa 488, ИЛ-4 PE, ИНФγ- PC-5 (Vecton Dickinson, Beckman Coulter, iBioscience) [7]. Пролиферативную активность лимфоцитов крови оценивали по уровню спонтанной и ФГА индуцированной бласттрансформации клеток в культуре *in vitro* (РБТЛ) [9]. Концентрацию цитокинов в культуральной среде (супернатанте) определяли иммуноферментным методом с использованием наборов ЗАТ "Вектор – Бест" (Россия).

При изучении фагоцитарного звена иммунной системы были исследованы фагоцитарная способность мононуклеаров, кислородзависимая метаболическая активность. Фракционирование крови с выделением мононуклеарных лейкоцитов проводилось на градиенте фиколл-верографина. Фагоцитарную способность мононуклеаров изучали методом толстой капли [5]. Кислородзависимая метаболическая активность изучалась методом хемилюминесценции [1].

В сыворотке крови больных исследовали концентрации ФСГ, ЛГ, кортизола, эстрадиола и прогестерона радиоиммунологическим методом с использованием стандартных наборов Чехии и производства "ИБОХ АН Беларусь" (Минск). Рецепторы половых стероидов в ткани эндометриозидных гетеротопий и эндометрия определяли конкурентным радиолигандным методом разделением связанного и свободного стероида на активированном угле, покрытом декстраном [4].

Статическая обработка проведена с использованием программы Med Stat, соответственно рекомендаций С. Гланц (1999) [2]. При сравнении групп использовался критерий Манна-Уитни, различия считались значимыми при  $p < 0,05$ .

### Результаты и их обсуждение

В результате проведенных исследований в клинической симптоматике обследованных больных отмечены различные проявления болевого синдрома: 60 (52,2%) пациенток предъявляли жалобы на болезненные менструации, из них чаще всего отмечалась альгоменорея у больных эндометриозом яичников – 26 (65,0%); боли при половых сношении

их беспокоили 23 (20,0%) пациенток; акт дефекации был болезненным у 17 (14,8%) больных и 53 (46,1%) предъявляли жалобы на периодические боли внизу живота, не связанные с менструальным циклом.

Анализ менструальной функции показал, что у 13 (32,5%) больных внутренними и у 22 (29,3%) больных наружными формами эндометриоза с момента менархе становление менструального цикла происходило от 6 месяцев до 2 лет, что свидетельствует о функциональной неполноценности различных звеньев гипоталамо-гипофизарно-яичниково-надпочечниковой системы у данной категории больных.

Частота перенесенных ранее детских инфекций у обследованных больных составила 72,2%, а острых респираторных заболеваний – 76,3% и была примерно одинаковой при различных клинических формах эндометриоза. Из перенесенных гинекологических заболеваний наиболее частыми были воспалительные процессы гениталий – у 102 (88,7%) больных. Эти особенности общей заболеваемости могут, на наш взгляд, свидетельствовать о том, что эндометриоз вероятно развивается у женщин с врожденным либо приобретенным ослаблением иммунитета. Об имеющихся нарушениях иммунного гомеостаза свидетельствует также частое развитие аллергических реакций у 33 (28,9%) больных эндометриозом.

В проведенных нами иммунологических исследованиях установлено, что при I–II степени распространения заболевания отсутствует первичное нарушение общей иммунореактивности организма, а инвазия эндометриозидных гетеротопий связана с нарушением местного иммунитета.

Изучение лимфокинпродуцирующей способности лимфоцитов показало, что больные эндометриозом всех клинических форм I и II степени распространения заболевания, не проявляют какой-либо дефектности, по сравнению со здоровыми женщинами, в секрети ИНФγ, ФНОα, которые, как известно, обладают ингибирующей и цитотоксической активностью в отношении опухолевых и чужеродных клеток, а также ИЛ-1β, ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, которые играют ключевую роль в развитии иммунных реакций как клеточного, так и гуморального типов. Более того, в изученных группах больных, по сравнению с группой здоровых фертильных женщин наблюдается тенденция к повышению спонтанной и индуцированной продукции ФНОα ( $p > 0,05$ ), а также достоверное повышение спонтанной продукции иммунокомпетентными клетками ИЛ-1β в 1,6 раза, ИЛ-6 в 1,4 раза ( $p < 0,05$ ). Уровни ИЛ 2, ИЛ-4, ИНФγ оставались на уровне контроля ( $p > 0,05$ ).

Также у больных эндометриозом всех изученных клинических форм I–II степени распространения наблюдалась тенденция к повышению в периферической крови Th2 лимфоцитов и достоверное повышение индекса Th2 клеток Трег клеток, а также снижение индекса Th1/Th2 клеток (табл. 1).

При изучении фагоцитарного звена иммунной системы нами не было выявлено достоверного изменения показателей функциональной и метаболической активности фагоцитирующих клеток (фагоцитарного числа и фагоцитарного индекса) по сравнению со здоровыми пациентками ( $p > 0,05$ )

(табл. 2). Однако некоторое снижение ( $p < 0,05$ ) показателя метаболического резерва клеток – индекса отношения индуцированного к спонтанному НСТ-теста у больных эндометриозом II степени по

сравнению с больными эндометриозом I степени и здоровыми женщинами указывают на развивающуюся в клетках декомпенсацию энергетических затрат по мере нарастания степени тяжести процесса.

Таблица 1

### Субпопуляционный состав лимфоцитов в периферической крови у больных эндометриозом

Показатели	Контрольная группа	Локализация эндометриоидных гетеротопий					
		эндометриоз яичников		ретроцервикальный эндометриоз		аденомиоз	
		I-II ст.	III-IV ст.	I-II ст.	III-IV ст.	I-II ст.	III-IV ст.
Th1(ИНФγ),%	11,1±1,17	9,7±0,98	9,2±0,94	9,8±0,97	9,3±0,96	9,7±0,99	9,4±0,91
Th2(ИЛ - 4),%	12,4±1,43	14,3±1,67	16,4±1,78 $p1 < 0,05$	14,1±1,68	16,5±1,79 $p1 < 0,05$	14,2±1,65	16,3±1,75 $p1 < 0,05$
Treg(CD4+, CD25+, Foxp3+),%	10,9±1,04	10,8±0,99	11,6±0,93	10,7±0,98	11,2±0,91	10,8±1,0	11,4±0,93
Th1/Th2	0,89±0,09	0,67±0,07 $p1 < 0,05$	0,56±0,06 $p1, p2 < 0,05$	0,68±0,09 $p1 < 0,05$	0,53±0,05 $p1, p2 < 0,05$	0,63±0,06 $p1 < 0,05$	0,51±0,07 $p1, p2 < 0,05$
Th1/Treg	1,01±0,11	0,89±0,09	0,79±0,10 $p1, p2 < 0,05$	0,91±0,08	0,76±0,10 $p1, p2 < 0,05$	0,9±0,09	0,75±0,11 $p1, p2 < 0,05$
Th2/Treg	1,13±0,14	1,32±0,16 $p1 < 0,05$	1,41±0,18 $p1 < 0,05$	1,34±0,14 $p1 < 0,05$	1,41±0,17 $p1 < 0,05$	1,33±0,15 $p1 < 0,05$	1,40±0,18 $p1 < 0,05$

**Примечание:**  $p2$  – степень достоверности различий показателей с группой больных эндометриозом I-II степени;  
 $p1$  – степень достоверности различий показателей с группой здоровых женщин.

Таблица 1

### Функциональная активность фагоцитирующих клеток периферической крови при эндометриозе

Показатели	Контрольная группа	Локализация эндометриоидных гетеротопий					
		эндометриоз яичников		ретроцервикальный эндометриоз		аденомиоз	
		I-II ст.	III-IV ст.	I-II ст.	III-IV ст.	I-II ст.	III-IV ст.
Фагоцитарное число	66,0±1,9	67,0±1,8 $p1 > 0,05$	64,0±1,7 $p1, p2 > 0,05$	68,0±1,7 $p1 > 0,05$	66,0±1,7 $p1, p2 > 0,05$	69,7±1,8 $p1 > 0,05$	67,8±1,8 $p1, p2 > 0,05$
Фагоцитарный индекс	7,1±0,7	7,2±0,7 $p1 > 0,05$	7,2±0,3 $p1, p2 > 0,05$	7,0±0,7 $p1 > 0,05$	6,9±0,3 $p1, p2 > 0,05$	7,2±0,7 $p1 > 0,05$	7,1±0,2 $p1, p2 > 0,05$
Спонтанный НСТ-тест, %	16,7±1,4	17,1±1,5 $p1 > 0,05$	15,5±1,4 $p1, p2 > 0,05$	18,1±1,9 $p1 > 0,05$	14,2±1,3 $p1, p2 > 0,05$	18,9±1,8 $p1 > 0,05$	15,9±1,3 $p1, p2 > 0,05$
Индуцированный НСТ-тест, %	27,5±2,0	24,9±2,2 $p1 < 0,05$	18,1±2,0 $p1, p2 < 0,05$	24,1±3,0 $p1 < 0,05$	18,3±2,0 $p1, p2 < 0,05$	24,0±1,7 $p1 > 0,05$	20,2±2,3 $p1, p2 < 0,05$
Индекс инд/сп.НСТ-теста	1,64±0,14	1,39±0,15 $p1 > 0,05$	1,21±0,16 $p1 < 0,05$ $p2 < 0,05$	1,37±0,15 $p1 > 0,05$	1,28±1,4 $p1 < 0,05$ $p2 < 0,05$	1,26±0,19 $p1 < 0,05$	1,25±1,3 $p1 < 0,05$ $p2 < 0,05$

**Примечание:**  $p2$  – степень достоверности различий показателей с группой больных эндометриозом I-II степени;  
 $p1$  – степень достоверности различий показателей с группой здоровых женщин.

При изучении цитокинпродуцирующей способности лимфоцитов больных III-IV степенью распространения эндометриоза наблюдается дисбаланс в выработке основных регуляторных цитокинов (ИЛ-1β, ИЛ-2, ИЛ-6, ФНО-α), приводящий к дисрегуляции иммунных реакций. Так, при эндометриозе яичников и ретроцервикальном эндометриозе, по сравнению с аденомиозом, имело место достоверное повышение спонтанной ( $p < 0,05$ ) и положительная тенденция к повышению индуцированной продукции ИЛ-1β. Следовательно, ингибирование роста стромальных клеток эндометрия, которое напрямую связано с продук-

цией ИЛ-1β [6], более выражено при эндометриозе яичников и ретроцервикальном эндометриозе, чем при внутреннем эндометриозе.

При наружном эндометриозе по сравнению с внутренним эндометриозом, имело место достоверное повышение спонтанной продукции ФНОα. Поскольку ФНОα активирует Т-лимфоциты и НК клетки [6], становится объяснимой более выраженная цитотоксическая активность НК клеток и Т лимфоцитов при наружных формах эндометриоза по сравнению с аденомиозом. Известно, что ФНОα усиливает адгезию стромальных клеток эндометриоидных гетеротопий на мезо-

тели, что способствует имплантации элементов эндометрия и развитию наружного эндометриоза [6]. Кроме того, отмечено достоверное снижение при аденомиозе, по сравнению с эндометриозом яичников и ретроцервикальным эндометриозом, спонтанной и индуцированной продукцией ИЛ-2. С этим, в определенной мере, также можно связать специфическую цитотоксическую активность клеток при внутреннем эндометриозе, так как ИЛ-2 способствует индуцированию пролиферации и созреванию цитотоксических Т-лимфоцитов [7], а его снижение, следовательно, приводит к угнетению указанных процессов.

При изучении фагоцитарного звена иммунитета было установлено, что у больных эндометриозом всех клинических форм III и IV степени фагоцитарная активность клеток остается на уровне больных эндометриозом I и II степени. Однако снижение индекса индуцированного/спонтанного НСТ теста ( $1,25 \pm 1,3$ ;  $1,28 \pm 1,4$ ;  $1,21 \pm 0,16$ ) указывает на существенное истощение метаболического резерва фагоцитов в сравнении со здоровыми женщинами ( $1,64 \pm 0,14$ ) и с больными эндометриозом I и II степени ( $1,26 \pm 0,19$ ;  $1,37 \pm 0,15$ ;  $1,39 \pm 0,15$ ).

В субпопуляциях лимфоцитов у больных эндометриозом III-IV степени отмечалось достоверное повышение содержания Th2-клеток, тенденция к снижению содержания Th1-клеток, тенденция к повышению Treg-клеток. В этой группе больных отмечается дисбаланс в соотношении Th1/Th2-лимфоцитов и Th1/Treg-лимфоцитов, обусловленный повышением относительно содержания среди Th-лимфоцитов, Th2-клеток и Treg и снижением Th1. Полученные данные указывают на имеющийся дисбаланс в субпопуляциях Т-хелперов, регулирующих и контролирующих развитие гуморальных и клеточных иммунных реакций.

Таким образом, проведенные исследования показали, что нарушения в состоянии общего иммунитета у больных различными клиническими формами эндометриоза носят вторичный характер, на что указывает динамика нарастания изменений в иммунном статусе больных с ростом степени распространения заболевания, а также наличие существенных отличий в общей иммунологической реактивности в зависимости от локализации эндометриоидных гетеротопий.

Нельзя не отметить, что в процессе возникновения и развития эндометриоза важную роль играют эндокринные нарушения, которые тесно взаимосвязаны с иммунной системой [4]. Учитывая, что процессы пролиферации и секреторной трансформации эндометрия регулируются стероидными гормонами, нарушение секреции гонадотропных гормонов и стероидогенеза в яичниках (хаотичные пиковые выбросы ФСГ и ЛГ, уменьшение базального уровня прогестерона, гиперэстрогения) создают необходимые условия для развития эндометриоидных имплантатов и поддержания их активного состояния [4]. К сожалению, до настоящего времени нет окончательного мнения о закономерностях, характере, направленности и степени нарушений в гипоталамико-яичниковой системе больных эндометриозом.

По нашим данным, у больных эндометриозом различной локализации не обнаружены изменения

в содержании гонадотропных и стероидных гормонов по сравнению со здоровыми женщинами. При эндометриозе яичников отмечено повышение уровня ФСГ, ЛГ, эстрадиола, кортизола в течение всего менструального цикла ( $p < 0,05$ ), а также выявлена тенденция к снижению уровня прогестерона, причем эти изменения более выражены при III-IV степени заболевания. При ретроцервикальном эндометриозе обнаружены повышенные концентрации ФСГ, ЛГ в обе фазы менструального цикла по сравнению с нормой. Что касается стероидогенеза, то у большинства больных ретроцервикальным эндометриозом содержание эстрадиола в I фазу менструального цикла достоверно повышается, а во II фазу отмечается снижение уровня прогестерона по сравнению со здоровыми женщинами. При аденомиозе уровень ФСГ, ЛГ и эстрадиола повышены в I и II фазу менструального цикла, а содержание прогестерона достоверно не отличается от здоровых пациенток, однако имеется тенденция к его повышению ( $p > 0,05$ ). Таким образом, при анализе содержания гонадотропных гормонов, половых стероидов и кортизола у больных генитальным эндометриозом различной локализации не выявлено существенного различия их содержания в зависимости от локализации эндометриоидных очагов, что, вероятно, свидетельствует об общности нарушений в гипоталамико-гипофизарно-яичниковой системе при данном заболевании. В то же время, по мере возрастания тяжести процесса, динамика гормональных изменений более выражена.

Тем не менее, возникает вопрос: почему при идентичности нарушений общего гормонального гомеостаза развиваются различные формы генитального эндометриоза? Вероятно, это связано с особенностями нарушения местного гормонального гомеостаза, что и было подтверждено нашими исследованиями (табл. 3).

Установлено, что в эндометриоидных гетеротопиях при аденомиозе отмечается повышение по сравнению с эндометрием здоровых женщин эстрогеновых (ER $\alpha$ ) ( $68,2 \pm 2,2 - 72,9 \pm 2,7$ , при норме  $62,0 \pm 3,8$ ) и снижение прогестероновых (PR) рецепторов ( $80,2 \pm 11,8 - 82,6 \pm 10,3$ , при норме  $110,0 \pm 16,5$ ) ( $p < 0,05$ ). Этим, по-видимому, объясняется более высокая толерантность эндометриоидных очагов в матке к действию эстрогенов и низкая – к действию прогестерона, не смотря на его нормальную или слегка повышенную концентрацию в крови во II фазу менструального цикла ( $26,4 \pm 2,4 - 27,1 \pm 1,9$ , при норме  $26,2 \pm 2,4$ ). Подобные взаимоотношения сывороточных стероидных гормонов и их рецепторов при аденомиозе свидетельствуют о том, что в комплексном лечении данной патологии, вероятно, доминирующее место должны занимать антиэстрогены и антигонадотропины, а не синтетические прогестины и гестагены. Данное утверждение базируется на том, что гестагены не могут осуществлять свою полноценную функцию в клетке при её низкой чувствительности к ним, что имеет место при аденомиозе. Использование же антиэстрогенов оправдано, так как при гиперэстрогении, которая имеет место при аденомиозе, антиэстрогены блокируют эстрогеновые рецепторы и тем самым уменьшают влияние гор-

монов на клетки-мишени и их пролиферацию. Кроме того, антиэстрогены усиливают синтез

рецепторов к прогестерону, что также является положительным моментом [4].

Таблица 3

### Содержание эстроген- (ER $\alpha$ ) и прогестеронсвязывающих (PR) рецепторов в эндометриоидных очагах

Локализация эндометриоидных гетеротопий		ER $\alpha$ фмоль/мг белка	PR фмоль/мг белка
эндометрий здоровых женщин		62,0 $\pm$ 3,8	110,0 $\pm$ 16,5
эндометриоз яичников	I ст.	61,5 $\pm$ 4,2	109,2 $\pm$ 15,6
	II ст.	62,7 $\pm$ 3,4	106,2 $\pm$ 16,1
	III ст.	58,4 $\pm$ 5,3	98,4 $\pm$ 12,4
	IV ст.	59,1 $\pm$ 4,9	101,1 $\pm$ 13,8
Ретроцервикальный эндометриоз	I ст.	55,4 $\pm$ 2,7*	81,6 $\pm$ 12,3*
	II ст.	54,1 $\pm$ 3,2*	80,1 $\pm$ 12,4*
	III ст.	51,2 $\pm$ 3,1*	73,6 $\pm$ 11,8*
	IV ст.	50,2 $\pm$ 3,4*	73,3 $\pm$ 11,6*
аденомиоз	I ст.	68,2 $\pm$ 2,2*	80,2 $\pm$ 11,8*
	II ст.	69,1 $\pm$ 3,1*	82,6 $\pm$ 10,3*
	III ст.	72,4 $\pm$ 2,6*	82,1 $\pm$ 10,9*
	IV ст.	72,9 $\pm$ 2,7*	80,5 $\pm$ 11,1*

**Примечание:** –  $P < 0,05$  достоверность различий по отношению к контролю.

Концентрация ER $\alpha$  и PR в эндометриоидных очагах яичников, по нашим данным, достоверно не отличается от таковой в эндометрии здоровых пациенток ( $p > 0,05$ ). Полученные данные свидетельствуют об отсутствии нарушений рецепторного аппарата в эндометриоидных очагах яичниковой локализации. Таким образом, реализация воздействия эстрогенов и прогестерона на эндометриоидные гетеротопии яичниковой локализации не отличается от такового в эндометрии здоровых женщин. В этой связи, по нашему мнению, в лечебных целях оправдано назначение синтетических прогестинов и чистых гестагенов, которые при сохраненном рецепторном аппарате эндометриоидных очагов смогут полноценно реализовать своё антипролиферативное и антисекреторное воздействие. Указанные препараты по принципу обратной связи снижают выработку ФСГ, ЛГ, а следовательно, эстрогенов и прогестерона и тем самым уменьшают воздействие половых стероидов на нормально функционирующие рецепторы эндометриоидных очагов яичников.

При ретроцервикальном эндометриозе выявлено достоверное уменьшение рецепторов эстрогенов и прогестерона ( $p < 0,05$ ), что свидетельствует о меньшей чувствительности эндометриоидных очагов при указанной форме эндометриоза к действию сывороточных гормонов (ER $\alpha$  – 50,2 $\pm$ 3,4 – 55,4 $\pm$ 2,7, при норме 62,0 $\pm$ 3,8; PR – 73,3 $\pm$ 11,6 – 81,6 $\pm$ 12,3, при норме 110,0 $\pm$ 16,5). Этим, возможно, объясняется довольно низкая эффективность гормональных препаратов при лечении ретроцервикального эндометриоза [6]. При лечении указанных форм, вероятно, предпочтение следует отдавать хирургическому лечению, направленному на ликвидацию эндометриоидных гетеротопий, а также целесообразно использовать

антигонадотропины.

Таким образом, гормональный и иммунологический местный гомеостаз имеет определенные отличия в зависимости от локализации и степени тяжести процесса, и это необходимо учитывать при проведении патогенетического консервативного лечения эндометриоза различной локализации.

С учетом полученных нами данных об особенностях иммунитета, гормонального гомеостаза у больных с различной локализацией и степенью тяжести генитального эндометриоза при I-II стадии мы применили глюконат кальция (кальциевую соль глюконовой кислоты, содержащую 9% кальция), который усиливает местные защитные реакции, повышает адгезию киллеров на клетках-мишенях и подавляет пролиферацию эндометриоидных гетеротопий. С целью усиления функциональной активности фагоцитов и регуляции местного цитокинового баланса применяли иммуностимулирующее средство (тимоптин). На более поздних стадиях эндометриоза (III-IV) предпочтение было отдано препарату, который повышает общую иммунореактивность организма, и особенно T-звена иммунитета – внутривенный иммуноглобулин человека нормальный.

Гормонотерапию также необходимо проводить дифференцировано в зависимости от локализации эндометриоидного процесса и особенностей местного гормонального гомеостаза. При аденомиозе назначались антигонадотропины или антиэстрогены. При эндометриозе яичников в связи с отсутствием достоверных изменений рецепторного аппарата эндометриоидных очагов от неизмененного эндометрия назначались синтетические прогестины или чистые гестагены. Предпочтение отдавалось прогестинам, гестагенный компонент которых содержит левоноргестрел и медроксипро-

гестерона ацетат, так як вони мають максимальну здатність зв'язуватися з прогестероновими рецепторами.

При ретроцервикальному ендометріозі в зв'язі з зменшенням, в порівнянні з ендометріозом яєчників, рецепторів естрогенів і прогестерона і слабкої чутливості очагів до дії синтетических прогестинів і гестогенів переважало хірургічне лікування, а також використовувалися антигонадотропіни.

### Висновки

Проведене дослідження терапевтичної ефективності диференційованого лікування з урахуванням локалізації і ступеня поширення процесу показало більш швидке зниження болювого синдрому, а також більш раннє відновлення репродуктивної функції.

Консервативна терапія ендометріоза, проведена з урахуванням локалізації ендометріозних гетеротопій, особливостей імунного і гормонального гомеостазу, призводить до більш раннього і стабільного клінічного ефекту, порівняно з традиційною терапією, здатна зменшити рецидив ендометріоза в 1,5-2 рази.

### Перспективи дальніших досліджень

Дальніші дослідження в цьому напрямку дозволять удосконалити терапевтичні підходи, направлені на регуляцію підвищеної проліферації, імплантацію і інвазію ендометріозних гетеротопій, а також підвищити ефективність лікування.

**Конфлікт інтересів.** Автори не заявляли про жодного конфлікту інтересів.

### Література

1. Барсуков АА, Філатов АВ, Васин ЮА, Земсков ВМ, Сенченков ЕП. Виявлення активних форм кисню при адгезії макрофагів. *Імунологія*. 1983;1:69-73.
2. Гланц СМ. Медико-біологічна статистика [Інтернет]. Москва: Практика; 1999 [цитовано 2018 Май 18]. 459 с. Доступно: <http://medstatistic.ru/articles/glantz.pdf>
3. Дамбаєва СВ, Мазуров ДВ, Климова СВ, Бахус ГО, Ярилин АА, Пинегін БВ. Оцінка основних параметрів імунної системи з допомогою проточної лазерної цитометрії. *Алергологія і імунологія*. 2002;3:371-9.
4. Денисова ВМ, Ярмолинська МІ, Полякова ВО, Рулев ВВ, Дурнова АО. Особливості експресії рецепторів статевих стероїдних гормонів при зовнішньому генітальному ендометріозі. *Молекулярна медицина*. 2014;5:29-32.
5. Пастер ЕУ, Овод ВВ, Позур ВК, Вихоть НВ. *Імунологія: практикум*. Київ: Вища школа; 1989. 304 с.
6. Крамарєва НІ, Сельков СА, Ярмолинська МІ, Павлов ОВ. Дослідження ролі цитокінів в патогенезі ендометріоза і виборі імунокоригуючої терапії. *Медицинська імунологія*. 2002;4(2):278-9.
7. Сельков СА, Ярмолинська МІ, Павлов ОВ, Соколов ДІ. Системний і локальний рівні регуляції іммунопатогенетических процесів у пацієнток з зовнішнім генітальним ендометріозом. *Журнал акушерства і жіночих хвороб*. 2005;54(1):20-8.
8. Ханунова ІМ, Рабинович ОФ, Пинегін БВ. Визначення Th-1 і Th-2 кліток в периферическій крові хворих з червоною пляшкою і впливом на них імуномодулятора ліколіда. *Алергія, система і клініческа імунологія*. 1999;6:3-6.
9. Щеголев АІ, Быков АГ, Туманова УН, Павлович СВ. Ендометріоз і розвиток пухолів. *Акушерство і гінекологія*. 2016;11:49-56. doi: <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2016.11.49-56>
10. Фримель Г, редактор. *Імунологіческі методи*. Москва: Медицина; 1987. Щютт Х. Реакція бласттрансформації лімфоцитів; с. 294-302.
11. Burney RO, Giudice LC. Pathogenesis and pathophysiology of endometriosis. *Fertil Steril*. 2012;98(3):511-9. doi: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2012.06.029>
12. Johnson NP, Hummelshoj L. Consensus on current management of endometriosis. *Hum Reprod*. 2013;28(6):1552-68. doi: <https://doi.org/10.1093/humrep/det050>

### ПРИНЦИПИ КОНСЕРВАТИВНОЇ ТЕРАПІЇ З УРАХУВАННЯМ ЛОКАЛІЗАЦІЇ ЕНДОМЕТРІОЗНИХ ГЕТЕРОТОПІЙ

*М.О. Щербина, О.П. Гнатко, Л.В. Потанова,  
І.М. Щербина, О.П. Липко*

Харківський національний медичний університет  
(м. Харків, Україна)

#### Резюме

У роботі представлені принципи консервативної терапії хворих з урахуванням локалізації ендометріозних гетеротопій, особливостей імунного і гормонального гомеостазу.

**Метою роботи** є вивчення механізмів патогенезу різних форм і ступенів розповсюдження генітального ендометріозу і розробка раціональної лікувальної тактики, направленої на підвищення ефективності лікування і реабілітації хворих.

**Матеріали і методи.** Обстежено 115 хворих на зовнішній і внутрішній ендометріоз I-II, III-IV ступені розповсюдження. 57 (49,6%) пацієнткам проводилося традиційне консервативне лікування ендометріозу. 58 (50,4%) пацієнток одержували диференційоване гормональне і імунологічне лікування з урахуванням локалізації ендометріозних гетеротопій.

**Результати дослідження.** Проведені дослідження показали, що порушення в стані загального імунітету у хворих на різні клінічні форми ендометріозу носять вторин-

### PRINCIPLES OF CONSERVATIVE THERAPY TAKING INTO ACCOUNT LOCALIZATION OF ENDOMETRIOTIC HETEROPTOPIAS

*N.A. Shcherbina, E.P. Gnatko, L.V. Potapova, I.N.  
Shcherbina O.P. Lipko*

Kharkov national medical university  
(Kharkov, Ukraine)

#### Summary

In work the principles of conservative therapy of patients taking into account localization of endometriotic heterotopias, features of immune and hormonal homeostasis are represented.

**The study of the mechanisms** genital endometriosis of pathogenic of different forms and degrees distribution was the purpose of work and development of rational medical tactic of the efficiency of medical treatment and rehabilitation of patients directed on the increase.

**Materials and methods.** 115 patients with I-II outward and internal endometriosis are inspected, III-IV degrees of distribution. to 57 (49,6%) patients traditional conservative medical treatment of endometriosis was conducted. 58 (50,4%) patients got the differentiated hormonal and immunological medical treatment taking into account localization of endometriosis.

**Research results.** The conducted researches showed that violations in a state of general immunity at patients with different clinical forms of endometriosis carried the

ний характер, на що вказує динаміка наростання змін в імунному статусі хворих із зростанням ступеня розповсюдження захворювання, а також наявність істотних відмінностей в загальній імунологічній реактивності залежно від локалізації ендометріюїдних гетеротопій. Гормональний місцевий гомеостаз також має певні відмінності залежно від локалізації і ступеня тяжкості процесу, і це необхідне враховувати при проведенні патогенетичного лікування ендометріозу різної локалізації.

**Висновки.** Проведене вивчення терапевтичної ефективності диференційованого лікування з урахуванням локалізації і ступеня розповсюдження процесу показало більш швидке зниження больового синдрому, а також більш раннє відновлення репродуктивної функції. Консервативна терапія ендометріозу, яка проводилася з урахуванням локалізації ендометріюїдних гетеротопій, особливостей імунного і гормонального гомеостазу приводить до більш раннього і стабільного клінічного ефекту, в порівнянні з традиційною терапією, сприяє зменшенню рецидивів ендометріозу в 1,5-2 рази.

**Ключові слова:** ендометріюїдні гетеротопії; консервативна терапія.

second character, what the dynamics of growth of changes in immune status specifies on by a patient with growth of degree of distribution of disease, and also presence of substantial differences in general immunological reactivity depending on localization of endometriosis. Hormonal local homeostasis also has certain differences depending on localization and degree of weight of process, and it is needed to take into account during conducting of pathogenesis medical treatment of endometriosis with different localization.

**Conclusions.** The conducted study of therapeutic efficiency of the differentiated medical treatment taking into account localization and degree of distribution of process showed more rapid decline of pain syndrome, and also more early renewal of reproductive function. Conservative therapy of endometriosis was conducted taking into account localization of endometriotic heterotopias of features of homeostasis (immune and hormonal) results in a clinical effect more early and stable, on comparison with traditional therapy, is instrumental in reduction of relapses of endometriosis in 1,5-2 times.

**Key words:** Endometriotic Heterotopias; Conservative Therapy.

**Контактна інформація:**

**Щербина Микола Олександрович** – д.мед.н., професор, завідувач кафедри акушерства та гінекології №1 Харківського національного медичного університету МОЗ України (м.Харків, Україна).

**Контактна адреса:** вул Малиновського, 4, м.Харків, 61052, Україна

**Контактний телефон:** +38(067)7310253

**e-mail:** hnmu\_akusherstvo1@ukr.net

**ORCID:** <http://orcid.org/0000-0003-3605-7204>

**Researcher ID:** K-8872-2017

© Н.А. Щербина, Е.П. Гнатко, Л.В. Потапова, И.Н. Щербина, О.П. Липко, 2018

**Контактная информация:**

**Щербина Николай Александрович** - д.м.н., профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии №1 Харьковского национального медицинского университета МЗ Украины (г.Харьков, Украина).

**Контактный адрес:** ул Малиновского, 4, г. Харьков, 61052, Украина

**Контактный телефон:** +38 (067) 7310253

**e-mail:** hnmu\_akusherstvo1@ukr.net

**Contact Information:**

**Shcherbina Nikolai** - MD, Professor, Head of Department of Obstetrics and Gynecology №1 Kharkiv National Medical University Ministry of Health of Ukraine (Kharkiv, Ukraine).

**Contact address:** Malinowski, 4, Kharkov, 61052, Ukraine

**Telephone:** +38 (067) 7310253

**e-mail:** hnmu\_akusherstvo1@ukr.net

© N.A. Shcherbina, E.P. Gnatko, L.V. Potapova, I.N. Shcherbina O.P. Lipko, 2018

Надійшло до редакції 14.02.2018  
Підписано до друку 15.06.2018