

Роль імунних механізмів у розвитку доброякісної патології матки

В.О. Бенюк¹, Д.М. Алтибаєва¹, В.М. Гончаренко¹, В.В. Курочка^{1,2}

¹Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ

²Київський пологовий будинок № 3

Мета дослідження: вивчення ролі імунологічних механізмів у розвитку аденоміозу з гіперплазією ендометрія у жінок репродуктивного віку та впровадження комплексної поетапної гормональної та імуностимулювальної терапії.

Матеріали та методи. Проведено оцінювання впливу гормонотерапії на імунну систему жінок з аденоміозом та гіперплазією ендометрія. Було обстежено 135 жінок репродуктивного віку з аденоміозом у поєднанні з гіперпластичними процесами ендометрія: I група – 45 жінок, що використовували гестаген (6 міс); II група – 45 жінок, які вживали агоніст гонадотропін-рилізінг-гормону (а-ГнРГ) (6 міс); III група – 45 жінок, які отримували комплексну терапію, що включала а-ГнРГ протягом перших 6 міс та імунomodулятор внутрішньомязово через день № 20 з подальшим застосуванням таблетованих форм по 0,15 г 1 раз на тиждень (курс – 6 міс), після цього протягом наступних 6 міс застосовували гестаген у II фазу менструального циклу з 16-го до 25-го дня. Оцінювання показників стану здоров'я проводили через 3, 6 та 12 міс терапії. NK (природні кілери)-активність оцінювали за методом Намаока у модифікації М.Т. Рикової.

Результати. Вивчено роль імунної системи у патогенезі аденоміозу, гіперплазії ендометрія і поєднаної патології ендометрія у жінок репродуктивного віку шляхом оцінювання цитотоксичної активності NK-клітин, оскільки цей компонент визначає її наглядові функції у динаміці. Виявлено нові ланки патогенезу розвитку доброякісної патології матки за рахунок порушення функції імунної системи, особливо виражено в показниках зниження цитотоксичного індексу NK-клітин.

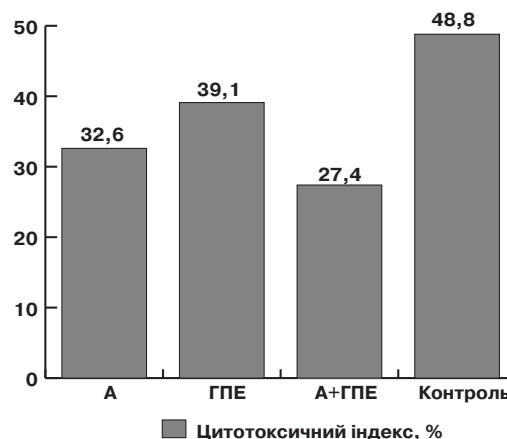
Заключення. Розроблена комплексна поетапна гормональна терапія для жінок репродуктивного віку з поєднаною доброякісною патологією матки, що включає імунomodулятор, і проведено оцінювання впливу на показники імунного статусу в динаміці спостереження.

Ключові слова: NK-клітини, доброякісна патологія матки, комплексна гормонотерапія, гестагени, а-ГнРГ.

Згідно з даними світової літератури, загально визнаними етіологічними чинниками, що виконують роль пускового механізму у патогенезі аденоміозу та гіперплазії ендометрія, є вік, расова приналежність, соціально-економічний стан, спадковість, гормональні та імунні порушення [1–3].

Важлива роль у патогенезі ендометріозу належить порушенню параметрів імунних механізмів, у тому числі як місцевих факторів імунітету, так і імунологічних компонентів, які циркулюють в крові [4, 5]. Підвищена аутоантигенна стимуляція на тлі активації В-лімфоцитарної системи призводить до посилення продукції аутоантитіл, які беруть участь у блокаді рецепторів Т-лімфоцитів, природних кілерів (NK), перешкоджають їхній цитолітичній дії, яка сприяє збільшенню естрогенів. Розвиток генітального ендометріозу зумовлюють порушення цитотоксичної активності Т-лімфоцитів та NK-клітин [6, 7].

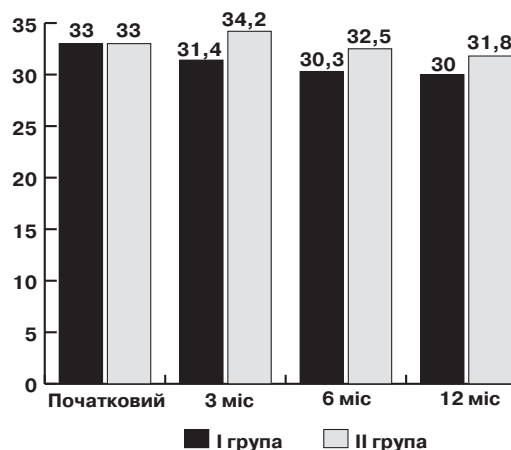
Мета дослідження: вивчення ролі імунологічних механізмів у розвитку аденоміозу з гіперплазією ендометрія у жінок репродуктивного віку та впровадження комплексної поетапної гормональної та імуностимулювальної терапії.



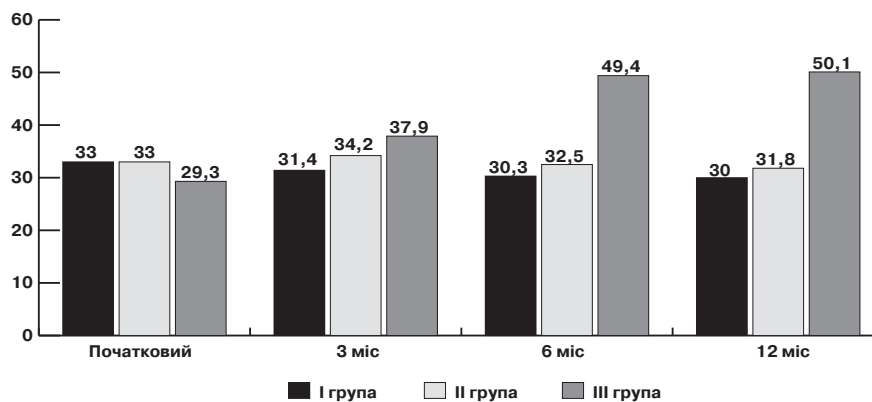
Мал. 1. Цитотоксичний індекс NK-клітин у жінок з доброякісною патологією матки

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

На першому етапі проведено оцінювання впливу гормонотерапії на імунну систему жінок з аденоміозом та гіперплазією ендометрія: I група – 45 жінок, що використовували гестаген протягом 6 міс; II група – 45 жінок, які застосовували агоніст гонадотропін-рилізінг-гормону (а-ГнРГ) 3,75 мг 1 раз у 28 днів (6 міс). На другому етапі проведено оцінювання ефективності комплексного лікування поєднаної доброякісної патології матки у 45 жінок репродуктивного віку (III група) за запропонованою схемою, що включала а-ГнРГ 3,75 мг 1 раз у 28 днів протягом перших 6 міс та імунomodулятор внутрішньомязово через день № 20 з подальшим застосуванням таблетованих форм по 0,15 г 1 раз на тиждень (курс – 6 міс), після цього протягом на-



Мал. 2. Цитотоксичний індекс NK-клітин у жінок з доброякісною патологією матки при проведенні гормонотерапії, %



Мал. 3. Цитотоксичний індекс НК-клітин у жінок з доброякісною патологією матки на тлі гормонотерапії, %

ступних 6 міс застосовували гестаген у II фазу менструального циклу з 16-го до 25-го дня. Оцінювання показників стану здоров'я проводили через 3, 6 та 12 міс терапії.

Групу контролю склали гінекологічно здорові жінки.

НК-активність оцінювали за методом Намаока у модифікації М.Т. Рикової.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Проведено вивчення ролі імунної системи у патогенезі аденоміозу (А) у поєднанні з гіперпластичними процесами ендометрія (ГПЕ) у жінок репродуктивного віку шляхом оцінювання цитотоксичної активності НК-клітин, оскільки цей компонент визначає її наглядові функції. Дані про імунний статус жінок обстежуваних груп представлені на мал. 1.

Як видно із представлених на мал. 1 даних, у жінок контрольної групи показники цитотоксичного індексу НК-клітин перебували у межах норми і склали $48,8 \pm 2,4\%$. У всіх клінічних групах жінок з доброякісною патологією матки відзначено порушення імунної системи, про що свідчить низький цитотоксичний індекс НК-клітин: при А – $32,6 \pm 2,0\%$, ГПЕ – $39,1 \pm 1,7\%$, а при А+ГПЕ – $27,4 \pm 1,9\%$, що вдвічі нижче за нормативні значення ($p < 0,05$).

Дані цитотоксичного індексу НК-клітин в обох досліджуваних групах на тлі застосування протягом 6 міс гестагену та а-ГнРГ представлені на мал. 2.

Як видно із представлених даних, протягом 12 міс спостереження на тлі гормонотерапії гестагеном та а-ГнРГ цитотоксичний індекс НК-клітин залишався низьким і мав тенденцію до зниження ($30,0 \pm 1,7\%$ та $31,8 \pm 1,5\%$ відповідно). Це дало підставу для включення в розроблену комплексну терапію імуномодулятора.

Було проведено вивчення імунного статусу у жінок репродуктивного віку з доброякісною патологією матки на тлі запропонованої комплексної гормонотерапії (мал. 3).

Початковий рівень цитотоксичного індексу НК-клітин у I та II групах склав 33,0%, що у 1,5 разу нижче за норму, у III групі – 29,3%, вдвічі нижче за нормативні значення, що свідчить про зниження імунного статусу у даної категорії жінок. Рівень цитотоксичного індексу НК-клітин через 3 місяці збільшився в 1,2 разу ($37,9 \pm 3,2\%$), через 6 міс – в 1,7 разу ($49,4 \pm 2,91\%$) від вихідних даних і досяг нормативних значень. Через 12 міс спостереження показники імунного статусу жінок обстежуваної групи перебували в межах норми і не мали статистично достовірної різниці з даними, отриманими через 6 міс спостереження.

ВИСНОВКИ

Проведений аналіз цитотоксичної активності НК-клітин свідчить про зниження імунного статусу у жінок з доброякісною патологією матки, причому існує статистично до-

стовірна різниця рівня даного показника при аденоміозі (А) у поєднанні з гіперпластичними процесами ендометрія (ГПЕ) (цитотоксичного індексу НК-клітин при А+ГПЕ в 1,8 разу нижче за норму та в 1,4 разу нижче, ніж при А та ГПЕ).

Розроблена нами комплексна поетапна гормональна терапія для жінок репродуктивного віку з поєднаною доброякісною патологією матки нормалізує показники імунного статусу (цитотоксичний індекс НК-клітин збільшився в 1,7 разу від початкових даних), що достовірно покращує загальний стан здоров'я та підвищує життєву активність, поліпшує якість життя жінок.

Роль иммунных механизмов в развитии доброкачественной патологии матки

В.А. Бенюк, Д.М. Алтыбаева, В.Н. Гончаренко, В.В. Курочка

Цель исследования: изучение роли иммунологических механизмов в развитии аденомиоза с гиперплазией эндометрия у женщин репродуктивного возраста и внедрение комплексной поэтапной гормональной и иммуностимулирующей терапии.

Материалы и методы. Проведена оценка влияния гормональной терапии на иммунную систему женщин с аденомиозом и гиперплазией эндометрия. Были обследованы 135 женщин репродуктивного возраста с аденомиозом в сочетании с гиперпластическими процессами эндометрия: I группа – 45 женщин, использовавших гестаген (6 мес); II группа – 45 женщин, которые принимали агонист гонадотропин-рилизинг-гормона (а-ГнРГ) (6 мес); III группа – 45 женщин, которые получали комплексную терапию, включающую а-ГнРГ, в течение первых 6 мес и иммуномодулятор внутримышечно через день № 20 с дальнейшим применением таблетированных форм по 0,15 г 1 раз в неделю (курс – 6 мес), после этого в течение следующих 6 мес применяли гестаген во II фазу менструального цикла с 16-го по 25-й день. Оценка показателей состояния здоровья проводили через 3, 6 и 12 мес терапии. НК (натуральные киллеры)-активность оценивали по методу Намаока в модификации Н.Т. Риковой.

Результаты. Изучена роль иммунной системы в патогенезе аденомиоза, гиперплазии эндометрия и сочетанной патологии эндометрия и миометрия у женщин репродуктивного возраста путем оценки цитотоксической активности НК-клеток, поскольку этот компонент определяет ее надзорные функции в динамике. Выявлены новые звенья патогенеза в развитии доброкачественной патологии матки за счет нарушения функции иммунной системы, особенно выраженные в показателях снижения цитотоксического индекса НК-клеток.

Заключение. Разработана комплексная поэтапная гормональная терапия для женщин репродуктивного возраста с сочетанной доброкачественной патологией матки, включающая иммуномодулятор, и проведена оценка ее влияния на показатели иммунного статуса в динамике наблюдения.

Ключевые слова: НК-клетки, доброкачественная патология матки, комплексная гормонотерапия, гестагены, а-ГнРГ.

The role of immune mechanisms in the development of benign uterus pathology

V.A. Benyuk, D.M. Altibaeva, V.N. Goncharenko, V.V. Kurochka

The objective: to study the role of immunological mechanisms in the development of adenomyosis with endometrial hyperplasia in women of reproductive age and the phased introduction of an integrated hormonal and immunostimulating therapy.

Patients and methods. The authors investigated the effect of hormone therapy on the immune system of women with adenomyosis and endometrial hyperplasia: We evaluated the influence of hormone therapy 135 women of reproductive age with adenomyosis in combination with endometrial hyperplasia: group I - 45 women using a progestogen (6 months); II - 45 women who took agonist of gonadotropin-releasing hormone (a-GnRH) (6 months) III - 45 women who received complex therapy involving a-GnRH during the first 6 months and immunomodulator intramuscularly every other day No. 20, with subsequent use of tablets of 0.15 g of 1 times a week (course - 6 months),

then in the next 6 months was used progestogen in the second phase of the menstrual cycle from 16 to 25 day. Evaluation of indicators of health status were performed after 3, 6 and 12 months of therapy. NK (natural killer) activity was estimated by the method of Hamaoka modification N.T. Rekowa.

Results. We studied the role of immune system in the pathogenesis of adenomyosis, endometrial hyperplasia and endometrial and combined pathology of endo- and myometrium in women of reproductive age by assessing the cytotoxic activity of NK-cells, since this component determines its oversight role in the dynamics. Identified new pathogenic mechanisms in the development of benign pathology of the uterus due to the dysfunction of the immune system, especially expressed in terms of reduction of cytotoxic index of NK-cells.

Conclusion. Developed a comprehensive phased hormone therapy for women of reproductive age with combined benign uterus pathology, including immunomodulator and the estimation of influence on parameters of immune status in the dynamics of observation.

Key words: NK-cells, benign uterine pathology, comprehensive hormone therapy, Progestogens, -GnRH.

Сведения об авторах

Бенюк Василий Алексеевич – Кафедра акушерства и гинекологии № 3 Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, 03148 Київ, вул. В. Кучера 7.

Алтыбаева Дилберджан Мурадевна – Кафедра акушерства и гинекологии № 3 Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, 03148 Київ, вул. В. Кучера 7. E-mail: ag3nmu@gmail.com

Гончаренко Вадим Николаевич – Кафедра акушерства и гинекологии № 3 Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, 03148 Київ, вул. В. Кучера 7. E-mail: goncharenk@ua.fm

Курочка Валентина Валерьевна – Кафедра акушерства и гинекологии № 3 Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца; Киевский родильный дом № 3, 03148, г. Киев, ул. В. Кучера, 7, Кафедра акушерства и гинекологии № 3. E-mail: kurochkav@mail.ru

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Бенюк В.О. Роль агоністів ГНРГ в лікуванні ендометріозу / В.О. Бенюк, В.Я. Голота, О.А. Диндар, І.А. Усевич // Наук.-практ. конф. «Проблеми досягнення і перспективи розвитку медико-біологічних наук». Труды Крымского медицинского университета. – 2006. – Т. 142. – С. 237.
2. Татарчук Т. Ф. Медикаментозна терапія гіперпроліферативних процесів ендометрія / Т.Ф. Татарчук, О.В. Бурлака, К.О. Корінна // Ліки та життя. – 2005. – С. 100–101.
3. Afonso J.S. Adenomyosis: pathophysiology, diagnosis and treatment (review) / J.S. Afonso, S. Sumxes Sergio // By Hysteroscopy at Fri. – 2005. – Vol. 12, № 2. – P.1.
4. Определение интерферонового статуса как метод оценки иммунореактивности при различных формах патологии / Киселев О.И., Мазуров В.И., Малиновская В.В., Сельков С.А. и др. // Пособие для врачей. – 2002. – 25 с.
5. Киселев О.И., Ткаченко Б.И., Ершов Ф.И. Индукция интерферонов: новые подходы к созданию функциональных индукторов // Медицинский академический журнал, 2005. – Т. 5, № 2. – С. 76–95.
6. Циклоферон в клинической практике / Методические рекомендации для врачей. – СПб., 2002. – 44 с.
7. Aden P., Quereda F., Campos A., Gomez-Torres M.J., Velasco I., Gutierrez M. Use of intraperitoneal interferon alpha-2b therapy after conservative surgery for endometriosis and postoperative medical treatment with depot gonadotropin-releasing hormone analog: a randomized clinical trial. *Fertil Steril.* 2002. Oct.; 78 (4): 705–11.

Статья поступила в редакцию 29.04.2016