

ФАРМАКОТЕРАПИЯ НАРУШЕНИЙ ИММУННОГО СТАТУСА В УСЛОВИЯХ АДЕНОМИОЗА

Н.В. НЕЗНАМОВА
А.А. ЯРОШ
А.А. КОНОПЛЯ
А.Н. МАЛЬЦЕВА

*Курский государственный
медицинский университет*

e-mail: kanabis@nm.ru

У пациенток с внутренним эндометриозом (аденомиозом) на момент поступления в стационар выявлено повышение уровня провоспалительных цитокинов и активация системы комплемента при снижении концентрации противовоспалительных цитокинов как на системном уровне (в крови), так и на местном (в цервикально-влагалищном смыве). Определена недостаточная эффективность использования стандартного лечения в коррекции нарушений цитокинового звена иммунитета и системы комплемента у пациенток с аденомиозом. Доказана иммунокорректирующая эффективность использования ридостина, гипоксена и эссенциале Н у пациенток с аденомиозом в дополнение к стандартному лечению.

Ключевые слова: эндометриоз, аденомиоз, цитокины, система комплемента, иммунореабилитация.

Несмотря на многолетнюю историю изучения, вопрос о происхождении и патогенезе эндометриоза по-прежнему остается спорным. В настоящее время все активнее внимание гинекологов и клинических иммунологов уделяется состоянию иммунометаболического статуса и роли нарушений в патогенезе эндометриоза [1, 3, 9].

Установлено, что активный эндометриоз сопровождается пролиферацией клеток, повышенным сосудобразованием как внутри очага эндометриоза, так и вокруг него. Формирование и функционирование эндометриального трансплантата во многом определяется степенью васкуляризации. Стимуляция процессов ангиогенеза в очагах эндометриоза осуществляется на локальном уровне и контролируется ангиогенными факторами роста и цитокинами, секретируемыми перитонеальными макрофагами, клетками эндометриоидных гетеротопий и клетками эндотелия [7, 8, 10].

В настоящее время имеются противоречивые данные о нарушениях иммунометаболического статуса у пациенток с аденомиозом, что диктует необходимость изучения изменений показателей иммунного статуса на системном и местном уровнях и определение эффективности стандартного лечения в их коррекции [2, 11].

Цель исследования – изучение характера нарушений уровня цитокинов и компонентов системы комплемента на системном и локальном уровнях у больных аденомиозом и установление эффективности использования иммуномодулятора, антиоксиданта и мембранопротектора.

Материалы и методы.

Под постоянным наблюдением в ОБУЗ Городская больница «Липецк-Мед» г.Липецка находилось 44 больных с верифицированным диагнозом аденомиоз 2 стадии. В качестве контроля исследовали периферическую кровь 16 здоровых доноров-добровольцев.

Диагноз устанавливался на основании анамнеза, данных клинических и инструментальных методов обследования. Включение больных в исследование осуществлялось на основании информированного согласия. Стандартное лечение пациенток с аденомиозом включало антибактериальную, противовоспалительную, антимикотическую терапию. Кроме этого, 21 пациентка дополнительно к стандартной терапии получала ридостин (1,0 в/м через 48 часов №5), гипоксен (1 табл. внутрь 3 р/день №30), эссенциале Н (5,0 в/в через 24 часа №10).

Лабораторные методы исследования крови проводились по общепринятым методикам при поступлении больных в стационар и на 15-е сутки [5]. При оценке гемограмм за основу брались физиологические нормы, соответствующие международной системе единиц (СИ) в клинических исследованиях [6].

Количественная оценка уровней ФНО α , ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-4, ИЛ-2, ИЛ-10, рецепторного антагониста ИЛ-1 (РАИЛ), интерферона- γ (ИНФ γ), C $_3$, C $_{3a}$, C $_5$, C $_{5a}$, C $_4$ -компонентов комплемента, фактора Н и C $_1$ -ингибитора (C $_1$ -инг.) в плазме крови и цервикально-влагалищном смыве проводилась с помощью тест-систем (ООО «Цитокин», г. Санкт-Петербург) методом твердофазного иммуноферментного анализа [5, 6].



Статистическую обработку результатов исследования проводили, используя непараметрические методы [4].

Результаты.

У больных аденомиозом при поступлении в стационар в плазме крови выявлено повышение уровня провоспалительных цитокинов (ФНО α , ИЛ-6, ИЛ-8), ИНФ γ и снижение уровня противовоспалительных (ИЛ-4, РАИЛ) цитокинов и ИЛ-2 (табл. 1).

Таблица 1

Концентрация цитокинов и компонентов системы комплемента в плазме крови у больных аденомиозом на фоне проводимой терапии (M \pm m)

Показатели	1	2	3	4
	Здоровые	Пациентки с аденомиозом		
		До лечения	СЛ	СЛ + Ридостин+ Гипоксен + Эссенциале Н
ФНО α , пг/мл	3,27 \pm 0,2	4,44 \pm 0,18 ^{*1}	3,17 \pm 0,11 ^{*2}	2,48 \pm 0,12 ^{*1-3}
ИЛ-6, пг/мл	5,81 \pm 0,08	22,9 \pm 1,87 ^{*1}	14,6 \pm 2,17 ^{*1,2}	9,14 \pm 1,56 ^{*1-3}
ИЛ-8, пг/мл	5,17 \pm 0,12	37,68 \pm 2,1 ^{*1}	24,8 \pm 1,78 ^{*1,2}	17,43 \pm 1,27 ^{*1-3}
ИЛ-4, пг/мл	9,96 \pm 0,45	7,45 \pm 0,6 ^{*1}	7,51 \pm 1,07 ^{*1}	7,7 \pm 0,45 ^{*1}
РАИЛ, пг/мл	370,0 \pm 7,92	43,86 \pm 3,21 ^{*1}	277,6 \pm 15,0 ^{*1,2}	449,5 \pm 33,1 ^{*1-3}
ИЛ-2, пг/мл	6,63 \pm 0,56	1,23 \pm 0,04 ^{*1}	5,87 \pm 0,79 ^{*2}	6,04 \pm 0,8 ^{*2}
ИНФ γ , пг/мл	2,41 \pm 0,09	15,3 \pm 1,1 ^{*1}	13,3 \pm 2,04 ^{*1}	7,09 \pm 0,34 ^{*1-3}
С ₃ , мг/л	88,4 \pm 2,3	138,4 \pm 4,8 ^{*1}	106,6 \pm 5,1 ^{*1,2}	92,7 \pm 4,7 ^{*2,3}
С _{3a} , мг/л	66,0 \pm 7,93	190,4 \pm 14,1 ^{*1}	65,0 \pm 4,58 ^{*2}	51,8 \pm 7,58 ^{*1-3}
С ₄ , мг/л	9,6 \pm 0,8	27,9 \pm 1,1 ^{*1}	20,4 \pm 2,0 ^{*1,2}	8,7 \pm 0,93 ^{*2,3}
С ₅ , мг/л	39,6 \pm 3,1	62,7 \pm 3,3 ^{*1}	60,3 \pm 2,4 ^{*1}	49,9 \pm 2,31 ^{*1-3}
С _{5a} , мг/л	16,4 \pm 1,86	45,9 \pm 3,53 ^{*1}	14,64 \pm 1,39 ^{*2}	13,18 \pm 1,55 ^{*2}
С ₁ -инг., мг/л	223,8 \pm 16,9	348,8 \pm 27,2 ^{*1}	183,0 \pm 12,3 ^{*1,2}	259,2 \pm 11,23 ^{*1-3}
Фактор Н, мг/л	29,9 \pm 2,7	71,4 \pm 3,9 ^{*1}	85,6 \pm 4,9 ^{*1,2}	45,9 \pm 4,1 ^{*1-3}

Примечание. Звездочкой отмечены достоверные отличия средних арифметических ($p < 0,05$); цифры рядом со звездочкой – по отношению к показателям какой группы даны эти различия.

Кроме этого, у данной категории пациенток при поступлении в плазме крови активируется система комплемента, о чем свидетельствует повышение уровня С₃, С₄, С₅, С_{3a}, С_{5a} компонентов комплемента и их регуляторов – фактора Н и С₁-ингибитора (табл. 1).

На фоне проводимого комплексного лечения у пациенток с аденомиозом в плазме крови нормализуется концентрация ФНО α , ИЛ-2, С_{3a} и С_{5a}-компонентов системы комплемента, наблюдается коррекция, но не до уровня здоровых доноров, концентрации ИЛ-6, ИЛ-8, РАИЛ, С₃, С₄-компонентов комплемента (табл. 1).

При этом использование стандартного комплексного лечения у больных аденомиозом не влияет на измененный уровень ИЛ-4, ИНФ γ , С₅-компонента комплемента (табл. 1).

У больных аденомиозом в вагинально-цервикальном смыве повышен уровень провоспалительных цитокинов (ФНО α , ИЛ-6, ИЛ-8), ИЛ-4, ИНФ γ , всех изученных компонентов комплемента и снижена концентрация РАИЛ, тогда как уровень ИЛ-2 не отличался от уровня здоровых доноров (табл. 2).

При использовании стандартного комплексного лечения у пациенток с аденомиозом в вагинально-цервикальном смыве полностью нормализуется лишь уровень С₅-компонента системы комплемента и частично концентрация ИЛ-6, ИЛ-8, ИНФ γ , С₃, С_{3a}-компонентов системы комплемента (табл. 2).

Кроме того, на фоне стандартного комплексного лечения у пациенток с аденомиозом на местном (локальном) уровне еще больше возрастает концентрация ИЛ-4, РАИЛ, С_{5a}, С₁-ингибитора и остается на прежнем уровне концентрация ФНО α , ИЛ-2, С₄-компонента системы комплемента (табл. 2).

Использование ридостина, гипоксена и эссенциале Н у пациенток с аденомиозом позволило нормализовать в плазме крови уровень ИЛ-2, С_{5a}, С₄, С₃, а в вагинально-цервикальном смыве концентрацию ИЛ-2, С₄ (табл. 1, 2).

Обсуждение. Таким образом, у пациенток с аденомиозом на момент поступления в стационар выявлено повышение уровня провоспалительных цитокинов и активация системы комплемента при снижении концентрации противовоспалительных цитокинов как на системном уровне (в крови), так и на местном (в цервикально-вагинальном смыве).

Таблица 2

Концентрация цитокинов и компонентов системы комплемента в цервикально-влагалищном смыве у больных аденомиозом на фоне проводимой терапии (M±m)

Показатели	1	2	3	4
	Здоровые	Пациентки с аденомиозом		
		До лечения	СИ	СИ + Ридостин+ Гипоксен + Эссенциале Н
ФНОα, пг/мл	1,75±0,13	3,02±0,12 ^{*1}	2,79±0,13 ^{*1}	2,19±0,14 ^{*1-3}
ИЛ-6, пг/мл	4,41±0,17	9,56±0,87 ^{*1}	7,32±0,11 ^{*1,2}	5,74±0,3 ^{*1-3}
ИЛ-8, пг/мл	5,92±1,13	19,3±1,01 ^{*1}	11,6±0,82 ^{*1,2}	13,63±2,07 ^{*1,2}
ИЛ-4, пг/мл	0,54±0,03	11,73±1,17 ^{*1}	13,8±0,53 ^{*1,2}	6,3±0,68 ^{*1-3}
РАИЛ, пг/мл	64,1±9,4	31,3±2,37 ^{*1}	206,3±33,0 ^{*1,2}	161,8±16,7 ^{*1-3}
ИЛ-2, пг/мл	0,78±0,02	0,83±0,05	0,82±0,04	0,73±0,03 ^{*2,3}
ИНФγ, пг/мл	0,79±0,06	4,78±0,5 ^{*1}	2,43±0,21 ^{*1,2}	1,12±0,06 ^{*1-3}
C ₃ , мг/л	108,3±7,4	200,6±8,8 ^{*1}	150,6±10,4 ^{*1,2}	90,4±7,4 ^{*1-3}
C _{3a} , мг/л	83,2±2,73	193,4±5,4 ^{*1}	121,0±11,5 ^{*1,2}	44,0±5,5 ^{*1-3}
C ₄ , мг/л	5,7±0,41	8,3±0,31 ^{*1}	9,1±0,89 ^{*1}	6,0±0,71 ^{*2,3}
C ₅ , мг/л	93,7±6,2	128,7±5,5 ^{*1}	90,6±4,8 ^{*2}	70,3±6,2 ^{*1-3}
C _{5a} , мг/л	34,6±1,78	130,1±9,1 ^{*1}	195,8±12,2 ^{*1,2}	8,7±1,05 ^{*1-3}
C ₁ -инг., мг/л	117,2±7,8	281,7±17,3 ^{*1}	376,8±33,5 ^{*1,2}	226,4±7,6 ^{*1,3}
Фактор Н, мг/л	38,7±4,7	186,7±10,4 ^{*1}	204,4±9,8 ^{*1}	84,7±4,2 ^{*1-3}

Примечание. Звездочкой отмечены достоверные отличия средних арифметических (p<0,05); цифры рядом со звездочкой – по отношению к показателям какой группы даны эти различия.

В настоящее время считается доказанным, что выживание и имплантация жизнеспособных фрагментов эндометрия в перитонеальной поверхности обусловлены нарушениям локального иммунного ответа.

У женщин, страдающих эндометриозом, увеличено содержание перитонеальных макрофагов, усилена их активность и секреция ими различных цитокинов [7, 9, 10]. По нашим и литературным данным доказано, что в организме женщин, больных эндометриозом, повышается содержание провоспалительных цитокинов при снижении уровня противовоспалительных, что обуславливает развитие у данной категории больных иммуно-воспалительной реакции [2, 7, 11].

При анализе полученных результатов определена недостаточная эффективность использования стандартного лечения в коррекции нарушений цитокинового звена иммунитета и системы комплемента у пациенток с аденомиозом, особенно на локальном (местном) уровне, что обосновывает необходимость использования в дополнение к стандартному лечению в первую очередь иммунокорректирующего, антиоксидантного и мембранопротективного лечения у пациенток с аденомиозом.

Использование ридостина, гипоксена и эссенциале Н у пациенток с аденомиозом позволило корректировать и нормализовать большое количество нарушенных показателей цитокинового статуса и системы комплемента на системном и местном уровне, что необходимо использовать при разработке эффективных способов фармакологической иммунореабилитации пациенток с данной нозологией.

Литература

1. Качалина, Т.С. Окислительный стресс при наружном генитальном эндометриозе в сочетании с гипотиреозом / Т.С. Качалина, Л.Г. Стронгин, М.В. Семерикова, Л.Д. Андосова // Медицинский альманах. – 2010. – №3. – С. 113-117.
2. Колесникова, Л.И. Характеристика процессов свободнорадикального окисления липидов у больных с наружным генитальным эндометриозом и эндометриоз-ассоциированным бесплодием / Л.И. Колесникова, Е.В. Ермолова, Л.В. Сутурина и др. // Бюллетень ВШНЦ СО РАМН. – 2005. – №5 (43). – С. 47-49.
3. Кононов, А.В. Эндометриоз: теории происхождения / А.В. Кононов, С.И. Мозговой, Е.И. Мозговая, Д.Г. Новиков // Омский научный вестник. – 2008. – №1 (65). – С. 32-36.
4. Лакин, Г.Ф. Биометрия / Г.Ф. Лакин. – М.: Высшая школа, 1980. – 243 с.
5. Лесков, В.П. Клиническая иммунология для врачей / В.П. Лесков, А.Н. Чередеев, Н.К. Горлина, В.Г. Новоженев. – М., 1997. – 120 с.
6. Меньшиков, В.В. Лабораторные методы исследования в клинике / В.В. Меньшиков. – М.: Медицина, 1987. – 365 с.



7. Павлов, Р.В. Особенности локального обмена цитокинов у больных наружным генитальным эндометриозом / Р.В. Павлов, Л.В. Стариченко, А.А. Аюбджанян // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2008. – №3. – С. 48-52.

8. Юдина, Е.А., Использование лонгидазы в лечении обострений хронического сальпингоофорита / Е.А. Юдина, А.А. Конопля, А.И. Лазарев и др. // Человек и его здоровье : Курский науч.-практ. вестник. – 2008. – № 3. – С. 104-110.

9. Karen, Kinkel. Diagnosis of endometriosis with imaging: a review / Karen, Kinkel, A. Frei Kathrin // Eur. Radiol. – 2006. – P. 1323-1329.

10. Schindler, A.E. Pathophysiology, diagnosis and treatment of endometriosis / A.E. Schindler // Minevra Ginecol. – P. 419-435.

11. Vigano, P. Endometriosis: epidemiology and aetiological factors / P. Vigano, F. Parazzini, E. Somigliana // J. Obstet. And Gynaecol. – 2004. – № 18. – P. 177-200.

PHARMACOLOGICAL THERAPY OF DISTURBANCES OF THE IMMUNE STATUS IN THE CONDITIONS OF THE ADENOMYOSIS

**N.V. NEZNAMOVA
A.A. YAROSH
A.A. KONOPLYA
A.N. MALTSEVA**

Kursk State Medical University

e-mail: kanabis@nm.ru

At patients with internal endometriosis (adenomyosis) at the moment of entering in a hospital the rise of level of proinflammatory cytokines and activation of system of a complement at depression of concentration of antiinflammatory cytokines, as at system level (in a blood), and on local (in cervical vulval washout) is taped. Insufficient efficiency of use of standard treatment in correction of disturbances of cytokine link of immunity and system of a complement at patients with an adenomyosis is defined. Immune corrective efficiency of use ridostin, hypoxen and essentielle H at patients with an adenomyosis in addition to standard treatment is proved.

Keywords: endometriosis, adenomyosis, cytokines, complement system, immunologic treatment.