Сведения об авторах:

Федько Наталья Александровна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой поликлинической педиатрии; тел.: (8652)358188, 89283007373; e-mail: fedko_natalya@mail.ru

Калмыкова Ангелина Станиславовна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой пропедевтики детских болезней; тел.: (8652)232107; e-mail: kangeline@mail.ru

Муравьева Валентина Николаевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой организации здравоохранения, экономики и социальной работы; тел.: (8652)356185; e-mail: postmaster@stgmu.ru

Зурначева Элина Геннадьевна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры поликлинической педиатрии; тел.: 89054904564; e-mail: elinline@mail.ru

Шайтанова Вера Николаевна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры поликлинической педиатрии; тел.: 89097505875; e-mail: vera_26stav@mail.ru

© Коллектив авторов, 2015

УДК 618.346-007.251-07

DOI – <http://dx.doi.org/10.14300/mnnc.2015.10092>

ISSN – 2073-8137

ИССЛЕДОВАНИЕ ФАГОЦИТАРНОЙ АКТИВНОСТИ НАРУЖНОГО ГЕНИТАЛЬНОГО ЭНДОМЕТРИОЗА КАК МАРКЕРА КЛЕТОЧНОГО ЗВЕНА ИММУНИТЕТА

Е. В. Енькова, И. Н. Коротких, М. В. Фролов

Воронежский государственный медицинский университет
им. Н. Н. Бурденко, Россия

INVESTIGATION OF THE EXTERNAL GENITAL ENDOMETRIOSIS FAGOCYTE ACTIVITY AS THE CELLULAR IMMUNITY MARKER

Enkova E. V., Korotkikh I. N., Frolov M. V.

Voronezh State Medical University, Russia

Определение роли иммунных нарушений в патогенезе НГЭ приобретает особое значение. Однако данные, полученные различными исследователями, достаточно противоречивы, особенно при изучении системного иммунитета.

Ключевые слова: генитальный эндометриоз, иммунология, фагоцитарная активность, периферическая кровь

Defining the role of immune disorders in the pathogenesis of EGE has the particular importance. However, the data obtained by different researchers is contradictory, especially in the study of systemic immunity.

Key words: genital endometriosis, immunology, phagocytic activity, peripheral blood

В последние годы отмечается неуклонный рост заболеваемости эндометриозом (Э). Пациентки с Э составляют 20–50 % от общего числа больных с гинекологическими заболеваниями. У женщин репродуктивного возраста частота Э колеблется от 17 до 80 % [1].

Согласно современным взглядам, наружный генитальный эндометриоз (НГЭ) является си-

стемным заболеванием, при котором развиваются полиорганные нарушения и синдром взаимного отягощения [1, 2]. Лечение пациенток с НГЭ вызывает большие трудности, поскольку терапия заключается не только в хирургическом удалении эндометриозидных гетеротопий и гормональной супрессии клинически активного Э, но и в купировании таких осложнений, как хроническая тазовая боль (ХТБ), альгодисменорея,

диспареуния, лечении бесплодия, спаечного процесса в области малого таза и психоневрологических нарушений [4, 5, 7]. Ещё одной проблемой является отрицательное влияние симптомов НГЭ на качество жизни (КЖ), и проблема его повышения является одной из важнейших [5, 10].

Таким образом, на современном этапе остаются не до конца изученными многие вопросы НГЭ, особенно в той части, которая определяет повышение эффективности лечения и снижение частоты рецидивов [3, 4].

Материал и методы. В исследование были включены 170 пациенток в возрасте от 20 до 25 лет (средний возраст $23,1 \pm 1,1$ года) с НГЭ, находившихся на обследовании и оперативном лечении в гинекологическом отделении.

Большинство женщин – 163 (95,9 %) имели сочетанные показания к хирургическому лечению НГЭ: болевой синдром, бесплодие, многочисленные попытки консервативного лечения. Рандомизированное разделение пациенток в послеоперационном периоде позволило выделить три основные группы.

1 группу составили 57 пациенток (33,5 % от общего числа), средний возраст $22,3 \pm 0,8$ года, с НГЭ I–IV степени распространения, которые в послеоперационном периоде получали монотерапию препаратом диеногест (Германия) в течение 24 недель [8].

2 группу составили 60 пациенток (35,3 % от общего числа), средний возраст $21,7 \pm 0,9$ года, с НГЭ I–IV степени распространения, которые в послеоперационном периоде получали комплексную терапию, включавшую препарат диеногест в течение 24 недель [8], анксиолитик (небензодиазепиновый транквилизатор) афобазол (Россия) в дозе по 10 мг 3 раза в сутки на протяжении 24 недель (4 недели прием препарата, 2 недели перерыв), локальную магнитотерапию на зону малого таза (аппарат для низкочастотной магнитотерапии АМТ-02 «Магнитер»), а также курсовое (1 курс в 6 месяцев) лечение йодобромными ваннами (на курс 15 процедур).

3 группу составили 53 пациентки (31,2 % от общего числа), средний возраст $23,5 \pm 1,2$ года, с НГЭ I–IV степени распространения, отказавшиеся по различным причинам от адекватной и комплексной терапии в послеоперационном периоде.

Пациентки всех групп достоверно не различались по возрасту, социальному статусу, гинекологической и соматической патологии.

Основными критериями включения в исследование были следующие: возраст от 20 до 25 лет, наличие диагноза НГЭ, подтвержденного интраоперационно и гистологически, информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

К критериям исключения были отнесены: оперативное пособие, исключающее в последующем возможность самостоятельной реализации

репродуктивной функции, экстрагенитальный Э, отказ от послеоперационного наблюдения, повышенная чувствительность или индивидуальная непереносимость диеногеста [8]. Из исследования также были исключены пациентки, страдающие острыми или хроническими воспалительными (в стадии обострения) заболеваниями органов малого таза, злокачественными новообразованиями, тяжелой хронической экстрагенитальной патологией в стадии декомпенсации, системными заболеваниями.

Эндометриоз, характеризующийся эктопическим ростом эндометриальной ткани вне мест ее нормального расположения, часто сравнивают с доброкачественной опухолью, поэтому определение роли иммунных нарушений в патогенезе НГЭ приобретает особое значение. Однако данные, полученные различными исследователями, достаточно противоречивы, особенно при изучении системного иммунитета [1–3].

Результаты и обсуждение. Данные исследования иммунного гомеостаза свидетельствуют о том, что абсолютное и относительное содержание нейтрофилов и лимфоцитов в периферической крови пациенток с НГЭ достоверно не отличалось от группы контроля; абсолютное и относительное количество моноцитов при НГЭ статистически достоверно превышало аналогичные показатели в группе здоровых женщин ($0,37 \pm 0,05 \times 10^9/\text{л}$ и $0,12 \pm 0,04 \times 10^9/\text{л}$, $4,51 \pm 0,58$ % и $2,37 \pm 0,34$ % соответственно, $p < 0,05$). В периферической крови больных с НГЭ статистически достоверно понижено относительное содержание лимфоцитов CD3+ ($43,54 \pm 1,21$ % и $63,68 \pm 1,11$ % в контроле, $p < 0,05$), CD4+ ($26,32 \pm 0,58$ % и $39,35 \pm 0,81$ %, $p < 0,05$), CD8+ ($21,33 \pm 0,59$ % и $29,42 \pm 0,68$ %, $p < 0,05$), CD16+ ($10,12 \pm 0,43$ % и $15,47 \pm 0,45$ %, $p < 0,05$) и CD25+ ($5,34 \pm 0,23$ % и $7,14 \pm 0,12$ %, в контрольной группе, $p < 0,05$) при этом относительное содержание CD19+ лимфоцитов не отличалось от группы здоровых женщин ($17,12 \pm 0,62$ % и $17,91 \pm 0,44$ % соответственно, $p > 0,05$). Вместе с тем наряду со снижением относительного содержания CD3+, CD4+, CD8+, CD16+ и CD25+ лимфоцитов их абсолютное количество статистически не отличалось от соответствующих субпопуляций клеток в группе здоровых женщин ($p > 0,05$).

Изучение концентрации сывороточных иммуноглобулинов классов IgA, IgG, IgM не выявило статистически достоверных различий между группами больных НГЭ и группой контроля ($p > 0,05$).

Таким образом, иммунный гомеостаз пациенток с НГЭ перед оперативным лечением характеризовался умеренным дисбалансом Т-клеточного звена иммунитета.

Через 6 и 12 месяцев после оперативного лечения у пациенток исследуемых групп не было отмечено статистически достоверных изменений абсолютного и относительного содержания иммунокомпетентных клеток

по сравнению с дооперационными данными за исключением абсолютного ($0,35 \pm 0,06 \times 10^9/\text{л}$ до операции и $0,14 \pm 0,09 \times 10^9/\text{л}$ через 12 мес., $p < 0,05$) и относительного ($4,49 \pm 0,69$ % до операции и $2,39 \pm 0,19$ % через 12 мес., $p < 0,05$) содержания моноцитов, количество которых достоверно уменьшилось во 2 группе через 12 месяцев после операции, достигнув соответствующих показателей в группе контроля ($2,37 \pm 0,34$ % и $0,12 \pm 0,04 \times 10^9/\text{л}$). Через 6 и 12 месяцев наблюдения и лечения ни в одной из групп больных НГЭ не было выявлено достоверных изменений уровня иммуноглобулинов.

Отсутствие выраженных нарушений системного иммунитета можно объяснить достаточно молодым контингентом пациенток (20–25 лет) с непродолжительным анамнезом НГЭ и отсутствием сопутствующих воспалительных соматических и гинекологических заболеваний [12].

Полученные данные о функционально-метаболической активности фагоцитов у пациенток с НГЭ свидетельствуют о достоверном снижении показателей фагоцитоза (фагоцитарное число, фагоцитарная емкость крови, фагоцитарный показатель, количество активных фагоцитов) [11]. У пациенток с НГЭ также наблюдались значительные изменения функциональной активности сегментоядерных лейкоцитов, заключающиеся в потере резервного фагоцитарного потенциала: установлен высокий уровень активности нейтрофилов, что проявлялось в достоверном увеличении показателей спонтанного НСТ-теста: $11,3 \pm 0,4$ % у больных и $6,3 \pm 0,5$ % у здоровых ($p < 0,05$). При этом активность нейтрофилов по данным стимулированного НСТ-теста достоверно не отличалась от группы практически здоровых женщин: $16,1 \pm 0,8$ % и $15,4 \pm 0,7$ % соответственно ($p > 0,05$).

Как известно, НСТ-тест отражает развитие «кислородного взрыва» в фагоцитах при их антигенной стимуляции [8], поэтому высокие показатели спонтанного НСТ-теста в группе НГЭ ($11,3 \pm 0,4$ %) в сравнении с группой здоровых ($6,3 \pm 0,5$ %, $p < 0,05$) свидетельствуют об активности нейтрофилов, их постоянной антигенной стимуляции. В то же время низкие показатели активированного НСТ-теста свидетельствуют (соотношения показателей активированного и спонтанного НСТ-теста) о снижении фагоцитарного резерва у пациенток с НГЭ: фагоциты периферической крови пациенток с НГЭ не способны развивать ответ на дополнительный активирующий сигнал. Выявленные отклоне-

ния фагоцитарной деятельности нейтрофилов указывают на истощение функциональной активности фагоцитирующего клеточного пула [9, 5], нарушение функционирования макрофагального звена иммунитета (при одновременном снижении активности Т-клеточного звена) [10, 11].

Во 2 группе пациенток, получавших комплексную терапию, отмечена положительная динамика в отношении показателей фагоцитоза: фагоцитарное число увеличилось с $2,7 \pm 0,1$ ед. до $5,5 \pm 0,3$ ед. (через 6 мес. лечения) и до $6,5 \pm 0,5$ ед. (через 12 мес. лечения) ($p < 0,05$); фагоцитарная емкость крови выросла с $7,0 \pm 0,5 \times 10^9/\text{л}$ до $12,5 \pm 0,4 \times 10^9/\text{л}$ (через 12 мес. лечения) ($p < 0,05$); фагоцитарный показатель также имел тенденцию к положительной динамике, однако его изменения не были статистически достоверными ($54,3 \pm 0,7$ % перед операцией, $56,1 \pm 0,4$ % через 6 мес. лечения и $57,3 \pm 0,2$ % через 12 мес. лечения; $p > 0,05$); количество активных фагоцитов достоверно увеличилось с $0,62 \pm 0,22 \times 10^9/\text{л}$ (до операции) до $1,02 \pm 0,08 \times 10^9/\text{л}$ (через 6 мес.) и до $1,67 \pm 0,09 \times 10^9/\text{л}$ (через 12 мес.); индекс завершенности фагоцитоза повысился с $0,71 \pm 0,11$ ед. до операции до $0,99 \pm 0,03$ ед. через 6 мес. и до $1,07 \pm 0,06$ через 12 мес. ($p < 0,05$).

Ни в первой, ни в третьей группах не было выявлено статистически достоверных изменений показателей фагоцитоза.

При оценке функциональной и метаболической активности нейтрофилов периферической крови через 6 месяцев после операции было установлено, что в группах больных, получавших комплексную терапию, активность фагоцитов по данным спонтанного НСТ-теста оставалась умеренно повышенной и в процессе исследования через 6 и 12 месяцев не изменялась. Относительно активированного НСТ-теста: во 2 группе пациенток функциональная и метаболическая активность нейтрофилов возрастала через 6 мес. терапии с $15,7 \pm 0,6$ % до $45,4 \pm 0,9$ % ($p < 0,05$), а к 12 месяцам снижалась до $24,8 \pm 0,3$ % ($p < 0,05$), оставаясь значительно выше по сравнению с 1 и 3 группами ($p < 0,05$).

Заключение. Полученные данные свидетельствуют о том, что длительное и комплексное лечение пациенток с НГЭ приводит к достоверному возрастанию кислородзависимой цитотоксичности нейтрофилов, что может играть важную роль в предотвращении рецидивирования НГЭ.

Литература

1. Адамян, Л. В. Эндометриозы : руководство для врачей / Л. В. Адамян, В. И. Кулаков, Е. Н. Андреева. – М. : ОАО «Издательство «Медицина», 2006. – 416 с.
2. Адамян, Л. В. Медицинские и социальные аспекты генитального эндометриоза /

Л. В. Адамян, М. М. Сонова, Е. С. Тихонова [и др.] // Проблемы репродукции. – 2011. – № 6. – С. 78–81.

3. Адамян, Л. В. Сравнительный анализ эффективности диеногеста и лейпрорелина в комплексном лечении генитального эндометриоза / Л. В. Адамян, М. М. Сонова,

- О. Н. Логинова [и др.] // Проблемы репродукции. – 2013. – № 4. – С. 33–37.
4. Эндометриоз: новый консенсус – новые решения. Глобальный консенсус по ведению больных эндометриозом как первый шаг к созданию отраслевых стандартов. Информационный бюллетень / И. Г. Шестакова, И. Д. Ипастова. – М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2014. – 16 с.
5. Шинкарева, Л. Ф. Восстановительное лечение больных генитальным эндометриозом / Л. Ф. Шинкарева, М. И. Сабсай, К. Г. Серебренникова. – Иркутск: Изд-во Иркутского ун-та, 1989. – 149 с.
6. Ярмолинская, М. И. Цитокиновый профиль перитонеальной жидкости и периферической крови больных с наружным генитальным эндометриозом / М. И. Ярмолинская // Журнал акушерства и женских болезней. – 2008. – № 3. – С. 30–34.
7. Ярмолинская, М. И. Особенности планирования и ведения беременности у женщин с генитальным эндометриозом / М. И. Ярмолинская, С. А. Сельков // Журнал акушерства и женских болезней. – 2011. – № 3. – С. 176–182.
8. Ярмолинская, М. И. Опыт применения диеногеста в комбинированном лечении генитального эндометриоза / М. И. Ярмолинская, В. Ф. Беженарь // Фарматека. – 2013. – № 3. – С. 48–51.
9. Abu Hashim, H. Potential role of aromatase inhibitors in the treatment of endometriosis / H. Abu Hashim // Int. J. Womens Health. – 2014. – № 6. – P. 671–180.
10. Adamson, D. Surgical management of endometriosis / D. Adamson // Semin. Reprod. Med. – 2003. – № 21(2). – P. 223–234.
11. Adamson, G. D. Endometriosis fertility index: the new, validated endometriosis staging system / G. D. Adamson // Fertil. Steril. – 2010. – Vol. 94, № 5. – P. 1609–1615.
12. Andersch, B. An epidemiologic study of young women with dysmenorrhea / B. Andersch, I. Milsom // Am. J. Obstet. Gynecol. – 1982. – Vol. 144. – P. 655–660.
- References**
1. Adamyan L. V., Kulakov V. I., Andreeva E. N. Endometrioz: Rukovodstvo dlya vrachev. M.: OAO «Izdatel'stvo «Meditsina»; 2006. 416 p.
2. Adamyan L. V., Sonova M. M., Tikhonova E. S., Zimina E. V., Antonova S. O. *Problemy reproduksii. – Problems of reproduction.* 2011;6:78-81.
3. Adamyan L. V., Sonova M. M., Loginova O. N., Tikhonova E. S., Yarotskaya E. L., Zimina E. V., Murdalova Z. Kh., Shamugiya N. M., Laskevich A. V. *Problemy reproduksii. – Problems of reproduction.* 2013;4:33-37.
4. Shestakova I. G., Ipastova I. D. Endometrioz: novyy konsensus – novye resheniya. Global'nyy konsensus po vedeniyu bol'nykh endometriozom kak pervyy shag k sozdaniyu otraslevykh standartov. Informatsionnyy byulleten. M.: «Redaktsiya zhurnala StatusPraesens»; 2014. 16 p.
5. Shinkareva L. F., Sabsay M. I., Serebrennikova K. G. Vosstanovitel'noe lechenie bol'nykh genital'nym endometriozom. Irkutsk: Izd-vo Irkutskogo un-ta; 1989. 149 p.
6. Yarmolinskaya M. I. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney. – Journal of Obstetrics and gynecological diseases.* 2008;3:30-34.
7. Yarmolinskaya M. I., Sel'kov S. A. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney. – Journal of Obstetrics and gynecological diseases.* 2011;3:176-182.
8. Yarmolinskaya M. I., Bezhenar' V. F. *Farmateka. – Farmateka.* 2013;3:48-51.
9. Abu Hashim H. *Int. J. Womens Health.* 2014;6:671-680.
10. Adamson D. *Semin. Reprod. Med.* 2003;21(2):223-234.
11. Adamson G. D. *Fertil. Steril.* 2010;94(5):1609-1615.
12. Andersch B., Milsom I. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1982;144:655-660.

Сведения об авторах:

Енькова Елена Владимировна, доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии ИДПО; тел.: +79507697400; e-mail: enkova@bk.ru

Коротких Ирина Николаевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии № 1; тел.: +79107498957

Фролов Михаил Вадимович, доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии № 2; тел.: +79107468887