

# Фармакологічна корекція імунометаболічних порушень у пацієнток з ендометріомою на тлі хронічних запальних процесів репродуктивної сфери

*Р.В. Бігун, Н.І. Геник, А.Є. Крижанівська, В.Б. Дзьомбак, Г.М. Гаврилюк, О.М. Острівська*  
Івано-Франківський національний медичний університет

**Мета дослідження:** визначення маркерів запального процесу, розроблення та впровадження методів фармакологічної корекції імунометаболічних порушень у пацієнток з ендометріомою на тлі хронічних запальних процесів органів малого таза.

**Матеріали та методи.** Проведено комплексне клініко-лабораторне обстеження 90 пацієнток з ендометріомою яєчників на тлі хронічного запального процесу. З них до групи порівняння увійшли 45 пацієнток, які отримували базову терапію (антибактеріальні препарати цефотаксим та метронідазол, вітамінотерапія (вітаміни групи В), комбіновані оральні контрацептиви з дієногестом).

Хворі основної групи (45 жінок) отримували протизапальну та антибіотикотерапію базового спрямування, яка була доповнена засобами, що покращують мікроциркуляцію та володіють системними та місцевими протизапальними і тромболітичними властивостями (тканинний антигіпоксанти, депротейнізований гемодериват із крові телят та місцевий двокомпонентний тромболітик у супозиторіях), у комбінації з дієногестом та вітаміном D<sub>3</sub>.

До контрольної групи включені 30 гінекологічно здорових жінок.

За допомогою імунферментного аналізу визначали рівні фактора некрозу пухлин- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), інтерлейкіни (IL) 1 $\beta$ , 4, 10, інтерферон- $\gamma$  у сироватці крові і цервікальному слизі, імуноглобуліни класів А, М та G у сироватці крові, а також С-реактивний протеїн (С-РП), неоптерин та 25-гідроксिवітамін-D<sub>3</sub>.

**Результати.** У пацієнток з ендометріомою на тлі хронічного запального процесу малого таза встановлено на системному та локальному рівні підвищення вмісту прозапальних та зниження вмісту протизапальних цитокінів, а також підвищення рівня IFN- $\gamma$ , збільшення рівня С-РБ – у 8,2 раза, а неоптерину – у 2,7 раза ( $p < 0,05$ ) щодо показників здорових жінок.

Використання запропонованої програми дозволило протягом місяця нормалізувати рівень IgG та параметри проти-запальних цитокінів. Рівень С-РП достовірно знижувався в основній групі, як у сироватці крові, так і у цервікальному слизі. Відзначено зниження рівня неоптерину у пацієнток основної групи в 1,8 раза.

**Висновки.** Додатковими критеріями діагностики перебігу запального процесу у пацієнток з ендометріомою є достовірне підвищення рівнів прозапальних (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ ) та зниження концентрації протизапальних (IL-4, IL-10) цитокінів, а також достовірне зростання рівня С-реактивного протеїну та неоптерину.

Проведені дослідження дозволяють стверджувати, що запропонована терапія чинить коригувальну дію на змінені параметри метаболічного та імунного статусу, що посилює важливість застосування у даній групі пацієнток разом із антибактеріальною терапією імуномодулювальних, противірусних та метаболічних засобів.

**Ключові слова:** ендометріоз, хронічні запальні процеси органів малого таза, маркери запалення, цитокіни, лікування.

## Pharmacological correction of immunometabolic disorders in patients with endometrioma along with chronic inflammatory diseases of the genital tract

*R.V. Bihun, N.I. Henyk, A.Ye. Kryzhanivska, V.B. Dziombak, H.M. Havryliuk, O.M. Ostrovska*

**The objective:** to determine the markers of the inflammatory process, development and implementation of methods for pharmacological correction of immunometabolic disorders in patients with endometrioma on the background of chronic inflammatory processes of the pelvic organs.

**Materials and methods.** A complex clinical and laboratory examination of 90 patients with ovarian endometrioma on the background of chronic inflammation was carried out. Of these patients, the comparison group included 45 patients who received basic therapy (antibacterial drugs cefotaxime and metronidazole, vitamin therapy (B vitamins), combined oral contraceptives with dienogest). Patients in the main group (45 women) received basic anti-inflammatory and antibiotic therapy, together with drugs that improve microcirculation and have systemic and local anti-inflammatory and thrombolytic properties (tissue antihypoxant, deproteinized hemoderivative drug from calf blood and local two-component thrombolytic in suppositories) and dienogest and vitamin D<sub>3</sub>.

The control group included 30 gynecologically healthy women.

ELISA-method was used to determine tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) level, interleukins (IL) 1 $\beta$ , 4, 10, interferon- $\gamma$  in blood serum and cervical mucus, immunoglobulins A, M, G in blood serum, and C-reactive protein (CRP), neopterin and 25-hydroxyvitamin-D<sub>3</sub>.

**Results.** We determined that in patients with endometrioma on the background of chronic pelvic inflammatory disease at the systemic and local levels there are an increased level of proinflammatory cytokines and decreased level of anti-inflammatory cytokines, as well as increased IFN- $\gamma$  level, increased CRP – in 8.2 times, and neopterin – 2.7 times ( $p < 0.05$ ) relative to healthy women.

The use of the proposed treatment program leads to normalize of IgG level and anti-inflammatory cytokine indices within a month. The level of CRP was significantly reduced in the main group, both in blood serum and cervical mucus. There was a decrease neopterin level in patients of the main group by 1.8 times after the treatment.

**Conclusions.** Additional criteria for diagnosis of the inflammatory process in patients with endometrioma are a significant increase level of pro-inflammatory cytokines (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ ) and a decrease level of anti-inflammatory (IL-4, IL-10) cytokines, as well as a significant increase of C-reactive protein and neopterin.

Studies suggest that the proposed therapy has a corrective effect on altered parameters of metabolic and immune status, which explains the importance of use in this group of patients the antibacterial therapy together with immunomodulatory, antiviral and metabolic drugs.

**Keywords:** endometriosis, chronic pelvic inflammatory processes, markers of inflammation, cytokines, treatment.

### Фармакологическая коррекция иммунометаболических нарушений у пациенток с эндометриомой на фоне хронических воспалительных процессов репродуктивной сферы Р.В. Бигун, Н.И. Геных, А.Е. Крижановская, В.Б. Дзёмбак, Г.М. Гаврилюк, О.Н. Островская

**Цель исследования:** определение маркеров воспалительного процесса, разработка и внедрение методов фармакологической коррекции иммунометаболических нарушений у пациенток с эндометриомами на фоне хронических воспалительных процессов органов малого таза.

**Материалы и методы.** Проведено комплексное клинико-лабораторное обследование 90 пациенток с эндометриомами яичников на фоне хронического воспалительного процесса. Из них в группу сравнения вошли 45 пациенток, которые получали базовую терапию (антибактериальные препараты цефотаксим и метронидазол, витаминотерапия (витамины группы В), комбинированные оральные контрацептивы с диеногестом).

Больным основной группы (45 женщин) назначено противовоспалительную и антибиотикотерапию базового направления, которая была дополнена средствами, улучшающими микроциркуляцию и обладающими системными и местными противовоспалительными и тромболитическими свойствами (тканевой антигипоксикант, депротенинизированный гемодериват из крови телят и местный двухкомпонентный тромболитик в суппозиториях), в комбинации с диеногестом и витамином D<sub>3</sub>. В контрольную группу включены 30 гинекологически здоровых женщин.

С помощью иммуноферментного анализа определяли уровни фактора некроза опухолей- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), интерлейкины (IL) 1 $\beta$ , 4, 10, интерферон- $\gamma$  в сыворотке крови и цервикальной слизи, иммуноглобулины классов А, М и G в сыворотке крови, а также С-реактивный протеин (С-РП), неоптерин и 25-гидроксивитамин-D<sub>3</sub>.

**Результаты.** У пациенток с эндометриомами на фоне хронического воспалительного процесса малого таза установлено на системном и локальном уровне повышение содержания воспалительных и снижение содержания противовоспалительных цитокинов, а также повышение уровня IFN- $\gamma$ , увеличение уровня С-РП – в 8,2 раза, а неоптерина – в 2,7 раза ( $p < 0,05$ ) относительно показателей здоровых женщин.

Использование предложенной программы позволило в течение месяца нормализовать уровень IgG и параметры противовоспалительных цитокинов. Уровень С-РП достоверно снижался в основной группе, как в сыворотке крови, так и в цервикальной слизи. Отмечено снижение уровня неоптерина у пациенток основной группы в 1,8 раза.

**Выводы.** Дополнительными критериями диагностики течения воспалительного процесса у пациенток с эндометриомами является достоверное повышение уровней провоспалительных (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ ) и снижение концентрации противовоспалительных (IL-4, IL-10) цитокинов, а также достоверное увеличение уровней С-реактивного протеина и неоптерина.

Проведенные исследования позволяют утверждать, что предложенная терапия оказывает корригирующее действие на измененные параметры метаболического и иммунного статуса, что объясняет важность применения у данной группы пациенток наряду с антибактериальной терапией иммуномодулирующих, противовирусных и метаболических средств.

**Ключевые слова:** эндометриоз, хронические воспалительные процессы органов малого таза, маркеры воспаления, цитокины, лечение.

Ендоментріоз сьогодні є захворюванням зі значним впливом на якість життя та репродуктивну функцію соціально активних жінок, коли практично кожна десята пацієнтка дітородного віку пред'являє скарги на симптоматику даного захворювання, зазначаючи прояви дисменореї, розладів менструального циклу, безпліддя та диспареунії [1,2,10,12,15].

На сьогодні найбільш поширеними є три клінічні форми захворювання: ендометріюїдні імпланти на поверхні очеревини, малого таза і яєчників (перитонеальний ендометріоз), кісти яєчників (ендометріюми) та солідні утворення складної структури (які, поряд із ендометріюїдними елементами, можуть містити м'язово-фіброзну та жирову тканину) [1,6,10,15,18]. Зазначені форми є різними варіантами одного й того самого патологічного процесу, проте мають загальні гістологічні характеристики, серед

яких наявність ендометріюїдних клітин, персистувальні крововиливи в тканину та ознаки запалення, демонструючи провідні патогенетичні ланки: локальне продукування естрогенів, резистентність до прогестерону, запалення та неоангіогенез, інвазію в оточуючі тканини та схильність до деструкції і поширення ураження [2,20,25].

У випадку хронічних запальних захворювань органів малого таза (ЗЗОМТ) діагностика утруднена внаслідок схожої симптоматики (хронічний тазовий біль, розлади менструального циклу тощо), а реалізація властивостей патологічного потенціалу мікрофлори, а також вірусних асоціацій призводить до дисбалансу локального імунітету, ініціації у розвитку запального процесу компонентів не тільки ендокринної, але й імунної системи з проявами локальної та загальної соматичної симптоматики [5,13,19,20]. Нерідко поєднання ендокринних порушень

та депресія локальних механізмів протиінфекційного захисту стають тригером для активації системних механізмів імунного та оксидантного дисбалансу [2].

Циклічний локальний запальний процес у вогнищах ендометріальних гетеротопій потенційно підтримується мікробіомом піхви та гуморальними і локальними факторами, серед яких вагомими є sIgA з його основними функціями прямої взаємодії зі збудниками інфекційного генезу та блокуванням їхньої адгезії на епітеліальних клітинах слизової оболонки, а також IgG – найбільш поширений імуноглобулін, який забезпечує захист від мікроорганізмів і токсинів [7,11]. Слід зазначити, що рівень імуноглобулінів у жіночих статевих секретах здатний змінюватись залежно від поширеності патологічних станів, ступеня запального процесу, фази менструального циклу та виду збудника [2].

Окрім імуноглобулінів, місцевий імунітет забезпечується також низкою інших факторів: лактоферин, комплемент, лізоцим тощо, а колонізаційна резистентність піхви та слизових оболонок – стабільністю природного мікробіоценозу, попереджуючи заселення патогенними мікроорганізмами і активне розмноження умовно-патогенної мікрофлори [3,8].

Тривалість захворювання, прогресуючий перебіг, схильність до рецидивів ендометріом та резистентність до терапії у випадку поєднання із запальними процесами органів малого таза характеризують актуальність наукового вивчення багатьох завдань з медичного та соціального боку даної патології.

**Мета дослідження:** пошук маркерів запального процесу, розроблення та впровадження методів фармакологічної корекції імунометаболічних порушень у пацієнток з ендометріомами на тлі хронічних запальних процесів органів малого таза.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Під спостереженням знаходилися 90 пацієнток із ендометріомами яєчників, яким проведено базове клініко-лабораторне обстеження (оцінювання сімейного, акушерсько-гінекологічного анамнезу), інфекційний скринінг (мікроскопічне дослідження мазків із піхви, каналу шийки матки та сечівника, ДНК, ПЛР-діагностика інфектів TORCH-комплексу та вірусних асоціацій), визначення антитіл класу IgG, IgM, IgA у сироватці крові та цервікальному слизі, УЗД органів малого таза. Для наукового оцінювання доцільності використання окремих маркерів запального процесу використано низку сучасних пошукових методик.

Серед відомих біомаркерів запального процесу найбільш вивченими і широко доступними є С-реактивний протеїн (С-РП) – важливий патогенетичний фактор системного та судинного запалення [6,7,8]. У літературних джерелах зазначено, що підвищення рівня високочутливого С-РП (вчС-РП) вище, ніж 15,5 мг/л, може бути критерієм нестабільності захисних сил організму [7]. Іншим маркером клітинного імунітету та моноцитарно-макрофагальної активації є неоптерин – низькомолекулярна гетероциклічна сполука, яка утворюється у клітинах крові з гуанозинтрифосфату під впливом інтерферону- $\gamma$  [4].

Доведено, що рівень неоптерину у сироватці крові корелює з рівнями гомоцистеїну, фібриногену, ІЛ-6

тощо [3,8,11], а також встановлено прямий кореляційний зв'язок між рівнями неоптерину та високочутливого С-РП у сироватці крові та ступенями запального процесу, що робить перспективним використання його у пацієнток з поєднанням ендометріозу та ЗЗОМТ і дозволяє виділити як більш чутливий маркер запалення.

Рівні С-РП та неоптерину визначали за допомогою ELISA-TEST (enzyme-linked immunosorbent assay) із використанням стандартних наборів реактивів фірм «Biomerica», «IBL INTERNATIONAL» (Німеччина) і «DRG Diagnostics» відповідно. Зразки крові відбирали безпосередньо після верифікації діагнозу натще у ранкові години (8:00–9:00) до силіконових пробірок і центрифугували на швидкості 1,5 тис. об/хв протягом 20 хв, після чого сироватку безпосередньо заморожували та зберігали за температури не вище ніж -3°C.

Для імунологічного обстеження використовували загальноприйняті методи першого та другого рівня оцінювання локального імунного статусу, а саме: вивчення вмісту імуноглобулінів класів А, М та G у цервікальному слизі проводили за допомогою комерційних наборів фірми «АВБОТТ», до складу яких входили моноспецифічні антисироватки для зазначених класів імуноглобулінів, що при додаванні до зразків, які тестували, утворювали імунні комплекси.

Рівні низки цитокінів (ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-4, ІЛ-10, TNF- $\alpha$  та ІFN- $\gamma$ ) у сироватці крові та цервікальному слизі визначали методом імуноферментного аналізу на аналізаторі «Stat Fax 303 Plus» (США) за допомогою наборів реагентів «ProCon ІЛ-1 $\beta$ » (ООО «Протеиновый контур», Росія), «Accucyte Human ІЛ-8» (Cytimmune Sciences Inc., США), «Biotrak ІЛ-10 human ELISA system» (Amersham Pharmacia Biotech, Велика Британія).

Для оцінювання ефективності впливу оптимізованої лікувальної програми жінки були розподілені на дві групи залежно від методів фармакологічної корекції та моніторингу, у тому числі після операційного ендоскопічного втручання.

До групи порівняння увійшли 45 пацієнток з ендометріомами на тлі хронічного запального процесу малого таза, які отримували базову терапію – антибактеріальна (цефотаксим, метронідазол), вітамінотерапія (вітаміни групи В), комбіновані оральні контрацептиви з прогестинним компонентом з антипроліферативною дією (дієногест).

Пацієнтки основної групи (45 жінок) отримували протизапальну та антибіотикотерапію базового спрямування, яка була доповнена засобами, що покращують мікроциркуляцію та володіють системними та місцевими протизапальними і тромболітичними властивостями: тканинний антигіпоксант, депротейнізований гемодериват із крові телят (біологічний препарат) по 2 мл внутрішньом'язово через день №10 та місцевий двокомпонентний тромболітик у супозиторіях, який вміщує 15 000 МО стрептокінази та 1250 МО стрептодорнази, протягом 10 днів ректально по 1 супозиторію двічі на добу.

Пацієнткам обох груп на вихідному етапі визначали рівень 25-гідроксिवітаміну- $D_3$  (25(OH)D) методом мас-спектрометрії за стандартними методиками [22]. Із врахуванням отриманих результатів за необхідності (недостатність або дефіцит рівня 25(OH)D) пацієнт-

кам основної групи програму доповнили препаратами вітаміну D<sub>3</sub> 4000 ОД щоденно протягом трьох місяців [24]. Крім того, терапевтичні опції доповнили препаратами, спрямованими на зниження проявів домінуючого симптому – хронічного тазового болю, серед яких перевагу надавали використанню дієногесту протягом трьох місяців. Це дозволило проводити тривалу терапію, а також знизити імовірність рецидиву та зменшити частку побічних ефектів.

Контрольна група була сформована у той самий період часу із групи осіб, повністю здорових гінекологічно, що відвідували профілактично лікаря з метою щорічної диспансеризації, – 30 пацієнток.

Рандомізація проведена за віком, супутньою патологією, тривалістю захворювання.

Критеріями включення були:

- вік пацієнток від 18 до 40 років;
- верифікований діагноз ендометріому на тлі хронічного запального процесу або неефективне лікування ендометріому;
- наявність обтяженого акушерсько-гінекологічного анамнезу щодо хронічних запальних процесів органів малого таза;
- анамнез хвороби до 5 років;
- відсутність тяжкої екстрагенітальної патології;
- інформована згода пацієнтки щодо участі у дослідженні.

Критерії виключення: загальний стан пацієнтки, що не дозволяє участі у дослідженні; наявність верифікованої гострої специфічної інфекції, що передається статевим шляхом; некомпенсована соматична патологія; обтяжений алергоанамнез; пацієнтки, що відмовилися брати участь у дослідженні.

Статистичне та математичне оброблення результатів дослідження проводили за критеріями варіаційно-статистичного аналізу з вираховуванням середніх величин (M), помилкою середньої арифметичної (m) та із використанням пакета комп'ютерних програм Microsoft Excel. Для порівняння і статистичного оцінювання шансів було розраховано OR – «Відношення шансів» у досліджуваних групах і 95% довірчий інтервал (CI) OR.

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Середній вік жінок в основній групі становив 34,9±3,2 року, у групі порівняння – 35,8±1,8 року, у контрольній групі – 29,0±3,4 року. Основними скаргами були порушення менструального циклу, синдром тазового болю, інфертильність та психоемоційна симптоматика. Установлено об'єктивні ознаки поєднання ендометріому яєчника з проявами перитонеального ендометріозу та аденоміозу: тяжкі прояви перитонеального ендометріозу були діагностовані у 28 осіб обох груп (31,1%), легкі та помірні прояви – у 35 (38,9%).

За даними УЗД у 17 (18,9%) спостереженнях виявили неоднорідність, нечіткість контурів ендометрія у поєднанні із множинними гіпо- та гіперехогенними включеннями у міометрії, що поширювалися на глибину 1/3, у 41 особи (45,6%) – патогномонічні ознаки аденоміозу займали більше 2/3 міометрія, що було підтверджено даними гістероскопічного дослідження у 82,8% випадків.

У процесі проведення проспективного сонографічного дослідження була виявлена наявність тубоваріальних утворень у 23 (25,6%), збільшені у розмірах яєчники візуалізувалися у 39 (43,3%) жінок (OR=6,89; 95% CI: 1,95–24,35; p<0,005). Зниження ехогенності строми яєчників визначали у 31 (34,4%) особи (OR=3,42; 95% CI: 1,09–10,67; p<0,005), наявність у потовщених яєчниках багаточисельних фолікулярних кіст (мультифолікулоз) спостерігалася у 43 (47,8%) випадках (OR=3,01; 95% CI: 1,17–7,71; p<0,005).

Дослідження верифікації визначених факторів запальної відповіді дозволило встановити у пацієнток з ендометріомами яєчників на системному рівні (у сироватці крові) на фоні хронічного інфекційно-запального процесу бактеріально-вірусної етіології підвищення рівня прозапальних цитокінів (TNF-α – у 16,1 раза, IL-1β – у 4,8 раза проти даних контролю; p<0,05), зниження рівня протизапальних (IL-4 – у 7,0 раза, IL-10 – у 5,5 раза проти даних контролю; p<0,05), а також підвищення рівня IFN-γ у 2,0 раза; p<0,05) (табл. 1). Також виявлено дисбаланс у вмісті рівня імуноглобулінів: деяке підвищення класу M (IgM) – в 1,3 раза та зниження концентрації IgG і IgA – в 1,6 раза.

Був проведений ініціальний скринінг пацієнток із ендометріомами, поєднаними із хронічними запальними процесами органів малого таза, із вивченням сироваткової концентрації С-РП та неоптерину. Щодо стосується зазначених маркерів запальної відповіді, то рівень С-РП наведеного параметра збільшувався у 8,2 раза проти даних контролю, а рівень неоптерину – у 2,7 раза відповідно (p<0,05).

Неоптерин є інтегральним маркером активації клітинного імунітету, тому його значення особливо важливо при запальних та системних захворюваннях, що супроводжуються активацією клітинного імунітету [4,8].

Під час проведення аналізу показників антимікробного протеїну (АМП) неоптерину відзначали достатнє статистично вірогідне підвищення зазначеної субстанції у сироватці крові жінок з ендометріомами, поєднаними із хронічними запальними процесами органів малого таза, тоді як у практично здорових жінок вище наведений пептид був у межах норми.

Отримані результати при кількісному порівнянні порушених лабораторних імунометаболічних параметрів продемонстрували у пацієнток з ендометріомами на тлі ЗЗОМТ достовірні відхилення від показників норми у сироватці крові – у 57,8% спостережень і у цервікальному слизі – у 76,7% досліджень, що вимагає профільної корекції (табл. 2).

Як демонструють дані табл. 2, запальний процес в органах малого таза супроводжується напруженням імунної системи, причому імунна ланка відреагувала зростанням концентрації IgM у відповідь на запальний процес. Крім того, аналіз отриманих результатів засвідчив зниження у 2,1 раза концентрації IgA у цервікальному слизі у пацієнток з ендометріомами, поєднаними із хронічними ЗЗОМТ.

Дослідження рівня IgG у цервікальному слизі продемонструвало, що при запальному ураженні органів малого таза, поєднаному із дисгормональними змінами при ендометріозі, особливо у випадку асоціації з опортуністичними інфектами, його концентрація була

**Імунометаболічні порушення параметрів запальної відповіді у сироватці крові пацієнток з ендометріоміями на тлі хронічного запального процесу органів малого таза у процесі фармакологічної корекції через місяць моніторингу, М±m**

Параметри	Контрольна група, n=30	Основна група, n=45		Група порівняння, n=45	
		Показники до лікування	Показники після лікування	Показники до лікування	Показники після лікування
TNF-α, пг/мл	0,8±0,02	12,9±0,08*	3,12±0,09*	12,7±0,06*	9,6±0,11*
IL-1β, пг/мл	1,8±0,12	8,4±0,24*	2,6±0,12**	8,3±0,14*	7,9±0,16*
IL-4, пг/мл	0,4±0,02	2,8±0,12*	2,24±0,08*	2,9±0,10*	2,10±0,20*
IL-10, пг/мл	2,6±0,11	14,4±0,11*	6,8±2,23**	14,3±0,21*	12,16±3,12*
IFN-γ, пг/мл	10,2±0,24	14,8±2,12*	10,3±0,09°	14,7±1,10*	14,2±1,12*
IgM, мг/дл	74,6±3,28	96,7±4,18*	136,2±10,2**	96,9±3,14*	129,2±13,8**
IgG, мг/дл	1282,8±26,4	1140,9±10,2*	1298,9±11,6	1138,8±9,2*	1216,2±10,6
IgA, мг/дл	4,6±0,03	2,8±0,10*	3,9±0,21°	2,9±0,12*	3,0±0,12*
C-РП, мг/дл	2,4±0,2	19,8±0,24*	13,6±0,12**	19,9±0,12*	18,2±0,12
Неоптерин, пг/дл	6,04±0,22	16,1±0,16*	8,9±0,14°	15,9±0,14*	14,62±0,08*

Примітки: \* – різниця достовірна проти параметрів групи контролю, p<0,05; ° – різниця достовірна проти показників до лікування, p<0,05.

**Імунометаболічні порушення параметрів запальної відповіді у цервікальному слизі у пацієнток з ендометріоміями на тлі хронічного запального процесу органів малого таза у процесі фармакологічної корекції, М±m**

Параметри	Контрольна група, n=30	Основна група, n=45		Група порівняння, n=45	
		Показники до лікування	Показники після лікування	Показники до лікування	Показники після лікування
TNF-α, пг/мл	9,15±0,01	48,68±0,04*	24,28±0,02**	47,96±0,03*	39,49±2,03*
IL-1β, пг/мл	23,8±0,12	82,6±0,26*	36,2±0,12**	81,9±3,14*	74,8±4,32*
IL-4, пг/мл	51,2±0,02	24,62±0,03*	42,14±0,07**	25,32±0,02*	32,68±0,03**
IL-10, пг/мл	72,90±0,01	36,32±0,02*	65,92±0,04°	36,02±0,03*	42,64±0,02**
IFN-γ, пг/мл	19,4±0,32	48,2±2,12*	20,24±1,13°	47,8±3,10*	39,6±1,17*
IgM, мг/дл	82,9±4,6	122,6±3,24*	146,2±10,2**	121,9±1,14*	124,2±8,4*
IgG, мг/дл	1034,8±36,2	1448,4±14,2*	1138,6±32,6°	1446,8±12,2*	1366,2±20,2*
IgA, мг/дл	43,6±0,14	21,2±0,12*	32,6±0,08**	20,9±0,11*	23,9±0,06*
C-РП, мг/дл	2,7±0,3	8,2±0,34*	3,4±0,09**	8,4±0,14*	7,8±0,02*
Неоптерин, пг/дл	0,21±0,02	0,46±0,02*	0,29±0,02°	0,45±0,03*	0,39±0,03*
sIgA, мг/л	48,9±2,1	27,6±1,3*	47,4±2,5°	28,0±1,2*	39,2±1,2**

Примітки: \* – різниця достовірна проти параметрів контролю, p<0,05; ° – різниця достовірна проти показників до лікування, p<0,05.

підвищена в 1,4 раза, при тому, що достовірність відмінностей щодо здорових жінок становила p<0,05.

Імунологічні аспекти оцінювання вагінальної екології включають в себе стан ланок локального імунітету. Поєднання асоціації певних груп умовно-патогенних мікроорганізмів з дисбіотичними процесами піхви у жінок з ендометріоміями на тлі запальних процесів малого таза дозволяють припустити, що істотну роль у розвитку патологічного процесу відіграють особливості дисбалансу локального імунітету. Результати проведених досліджень свідчать про те, що при поєднанні ЗЗОМТ та ендометріозу яєчникової тканини в організмі таких пацієнток відбуваються складні процеси, які охоплюють всі рівні регуляції організму.

Прогресування запального процесу супроводжується розвитком дизрегуляторних розладів, що проявляється зростанням у цервікальному слизі рівнів С-РП у 3,0 раза, неоптерину – у 2,2 раза.

При порівнянні груп проспективного дослідження за експресією інтерферонів було відзначено незначне підвищення вмісту IFN-γ у сироватці крові у пацієнток з ендометріоміями, поєднаними із хронічними ЗЗОМТ, проте вони не мали статистично вірогідної відмінності порівняно із показниками контрольної групи (p>0,05). Тоді як при порівнянні показників IFN-γ у цервікальному слизі у даної категорії пацієнток спостерігались результати, що свідчили про статистично достовірне підвищення (p<0,05) рівнів зазначеного інтерферону

порівняно з результатами контрольної групи (у 2,5 раза). Експресія TNF- $\alpha$  у цервікальному слизі таких жінок також мала статистичну відмінність – у 5,3 раза порівняно зі зразками, які були відібрані у практично здорових жінок з контрольної групи ( $p < 0,05$ ).

Отримані дані вивчення локальної ланки імунітету (за змінами у цервікальному слизі) повністю узгоджуються з результатами проведених раніше досліджень інших авторів та свідчать про дисфункцію факторів місцевого протинфекційного захисту при запаленні [7,8].

Необхідно зазначити, що використання запропонованої програми дозволило протягом місяця, за результатами моніторингу, нормалізувати рівень IgG та параметри протизапальних цитокінів, хоча і не було досягнуто референтних значень. Більш значуще вдалося наблизити до норми концентрації прозапальних цитокінів. Рівень С-РП також достовірно знижувався в основній групі, як у сироватці крові, так і у цервікальному слизі, що засвідчило достовірне та адекватне зниження гострофазових показників, чого не спостерігалось за умови використання тільки базисної терапії.

Що стосується вихідного рівня неоптерину, параметри якого були підвищеними у 78,9% зразків – у 2,2 раза, то найбільш показовим було зниження даного показника в основній групі – в 1,8 раза. Це демонструє достатньо значущу ефективність включення до базової терапії тканинного антигіпоксанта депротеїнізованого гемодеривату із крові телят як засобу, найбільш ефективно стабілізуючого порушення на місцевому рівні.

Оцінювання показників гуморального імунітету та локального протинфекційного захисту дозволяє оптимізувати комплекс клініко-біохімічних та імунологічних маркерів. Це формує перелік маркерів визначення активності запального процесу в органах малого таза у випадку ендометріом яєчників. На підставі вивчення міжсистемних зв'язків обґрунтовано додаткові критерії діагностики перебігу запального процесу у пацієнток з ендометріомами.

Слід відзначити, що безсимптомний перебіг захворювання, перш за все у випадку ендометріом, що зумовлює труднощі під час діагностики (успішна верифікація можлива при ультразвуковому та ендоскопічному дослідженні), потребує оцінювання та дослідження, а нечисельність та суперечливість існуючих даних визначають доцільність детального вивчення зазначених патогенетичних аспектів [1,2,16,17,21]. Не можна відкинути той факт, що при хронічному запальному процесі органів малого таза, поєднаному із дисгормональними механізмами утворення та прогресування ендометріом, спостерігається висока частота утворення спайок. Це може стати провідним чинником порушення репродуктивного потенціалу [5,13,23].

Вирішення такої проблеми часто вимагає радикальних інвазивних хірургічних втручань, що знижує успіх відновлення репродуктивної функції, особливо при тяжких запальних спайкових станах, від 15 до 35%, а порушений імунний та метаболічний статус зумовлюють резистентність післяопераційної фармакологічної корекції та недостатню реабілітацію пацієнток [14,18,19,23].

Оцінювати ступінь тяжкості запального процесу тільки за загальноприйнятими клінічними критеріями

не завжди можливо [6]. Стерті форми клінічної симптоматики, пізня діагностика, недооцінювання поширеності процесу, а відповідно і неадекватна терапія призводять до хронізації процесу та порушенню репродуктивної функції жінки [14]. Тому пошук критеріїв діагностики, що ґрунтуються на об'єктивних показниках, є важливим науковим завданням.

На сьогодні патогенез поєднання ендометріозу та ЗЗОМТ розглядають з позицій системної запальної відповіді – так званої стадійної активності клітин (нейтрофілів, гранулоцитів, моноцитів, макрофагів, лімфоцитів, тромбоцитів), що продукують медіатори запалення, які формують «цитокіновий каскад» [7]. Власне цитокіни регулюють міжклітинні та міжсистемні взаємодії, що визначають життєвий цикл клітин, забезпечують їхню диференціацію, функціональну активність та апоптоз, а також забезпечують погодженість дії імунної, ендокринної та нервової систем на рівні клітини, як в нормальних умовах, так і у відповідь на патологічні зміни [4].

Серед медіаторів запалення в організації запальної відповіді в умовах ЗЗОМТ провідну роль відіграють прозапальні цитокіни, фактор некрозу пухлин, які демонструють достовірний рівень зростання у наших дослідженнях. Певний внесок у формування протинфекційного захисту в нормі та при запальних захворюваннях вносять гуморальні фактори. Оцінювання гуморальних факторів цервікального секрету проводили з вивченням вмісту IgA та IgG. У нормі наявність імуноглобулінів пов'язана як з локальним синтезом, так і надходженням з крові [2].

У здорових осіб на поверхні слизових оболонок відбувається постійна взаємодія антигенів та антитіл, IgA сприяє запобіганню розвитку запалення на поверхні слизових оболонок, у тому числі й уrogenітального тракту [19]. Зниження секреції IgA може бути пов'язано з декількома причинами: з одного боку – умовно-патогенні мікроорганізми мають здатність руйнувати IgA, з іншого боку – тривале існування запального процесу на тлі імунологічних дисфункцій призводить до виснаження ресурсів макроорганізму та, як наслідок, до ослаблення антимікробного захисту слизової оболонки генітального тракту. Це своєю чергою спричинює колонізацію патогенними та умовно-патогенними мікроорганізмами піхви, каналу шийки матки та верхніх поверхів репродуктивного тракту [13].

Можливою причиною дисбалансу імуноглобулінів цервікального секрету у пацієнток з ендометріомами, поєднаними із хронічними запальними процесами органів малого таза, ймовірно, є напруження «функціонування» імунної системи, що також опосередковано свідчить про наявність хронічного запального вогнища. Це призводить до виснаження ресурсів та, у кінцевому підсумку, до деструктивних змін, що формують хибне коло патологічного запального процесу [7].

Повноцінна імунна відповідь можлива тільки у разі активної взаємодії між цитокінами, коли біологічний ефект одного цитокіну реалізується через взаємодію з іншим [7]. Тому концентрація окремих цитокінів відображає тільки обмежений погляд на взаємодію між ними та імунокомпетентними клітинами, що передбачає включення до системи маркерів біологічно більш інертного продукту – неоптерину – речовини, яка син-

тезується моноцитами та макрофагами під впливом інтерферону та деякою мірою – активними клітинами судинного ендотелію [6,8].

Крім викиду прозапальних цитокінів та дисбалансу гуморальних факторів імунної відповіді, надзвичайну цікавість викликає дослідження динаміки маркерів системного запалення та антимікробних пептидів. Антимікробні пептиди жіночих статевих шляхів відіграють ключову роль у захисті репродуктивного тракту жінки, причому дані аспекти вивчені недостатньо та представлені суперечливо у літературних джерелах [4, 9, 20]. Крім того, сьогодні важко визначити, що впливає на імунну відповідь у першу чергу – пряма бактеріцидна та протівірусна дія чи різноспрямований імунотулювальний вплив.

Біологічна роль неоптерину не до кінця вивчена, хоча встановлено, що його метаболіти є антиоксидантами. Крім того, сам неоптерин відіграє певну роль у реалізації механізмів цитотоксичного впливу активованих макрофагів. У літературі є повідомлення, які демонструють, що зниження рівнів неоптерину та С-РП, а також протизапального пулу цитокінів може бути свідченням виснаження імунної системи у тяжких випадках та ознакою нестабільності імунного захисту [4, 8]. Концентрація неоптерину відображає сумісний вплив різних цитокінів на популяцію клітин крові – моноцитів/макрофагів, стимульованих  $\gamma$ -інтерфероном. Біосинтез неоптерину тісно асоціюється з активацією клітинного імунітету, у зв'язку з чим він достовірно змінюється при тяжкості процесу [4].

Згідно з літературними даними, концентрація неоптерину відображає спільну дію різних типів цитокінів на популяцію моноцитів/макрофагів, стимульованих  $\gamma$ -інтерфероном. Системна активація та дегрануляція нейтрофільних гранулоцитів у кровоносному руслі є найважливішим елементом реакцій системного запалення, різко погіршує перебіг та прогноз цих захворювань [2, 6].

Отже, одним з ключових моментів, що визначають результат перебігу поєднання ендометріом та запального захворювання придатків матки, є дисбаланс міжклітинної кооперації локальних факторів імунітету.

Порушення продукування про- та протизапальних медіаторів на місцевому рівні, опосередковане компонентами збудників та прогресивним зростанням вогнища цитопатологічних змін, буде супроводжуватися не ефективною активацією адаптивної імунної відповіді. Це неминуче призведе до подальшої конверсії інфекції та прогресування запального процесу [13].

Отримані результати відкривають перспективу розроблення систем імункорекції при терапії ендометріом, поєднаних із хронічними запальними процесами органів малого таза. Вони дозволять значно покращити результати лікування та попередити рецидиви.

## ВИСНОВКИ

На підставі вивчення міжсистемних зв'язків обґрунтовано додаткові критерії діагностики перебігу запального процесу у пацієнток з ендометріомами. Дослідження верифікації визначених факторів запальної відповіді дозволило встановити у сироватці крові та у цервікальному слизі підвищення рівня прозапальних цитокінів (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ ;  $p < 0,05$ ), зниження рівня протизапальних (IL-4, IL-10;  $p < 0,05$ ), а також більш високі показники IFN- $\gamma$ .

Згідно з результатами клінічного дослідження, у пацієнток з ендометріомами, поєднаними із хронічними запальними процесами органів малого таза, відзначалося достовірне зростання ( $p < 0,05$ ) показників сигнальних пептидів системного запалення – С-РП та неоптерину, що вимагало оптимізації протизапальної програми, доповнення її засобами, які покращують мікроциркуляцію, у поєднанні з вітамінотерапією D<sub>3</sub>.

Проведені дослідження дозволяють стверджувати, що запропонована терапія здійснює відповідну коригувальну дію на змінені параметри метаболічного та імунного статусу. Це пояснює важливість застосування у даній групі пацієнток разом із антибактеріальною терапією імунотулювальних, протівірусних та метаболічних препаратів.

**Конфлікт інтересів.** Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

## Відомості про авторів

**Бігун Руслана Василівна** – Кафедра акушерства та гінекології ім. І.Д. Ланового Івано-Франківського національного медичного університету; тел.: (097) 155-90-38. *E-mail: ruslana.gotsaniuk@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-4868-8874

**Геник Наталія Іванівна** – Кафедра акушерства та гінекології ім. І.Д. Ланового Івано-Франківського національного медичного університету. *E-mail: n.i.henyk@gmail.com*

ORCID: 0000-0001-5755-7537

**Крижанівська Анна Євстахіївна** – Кафедра онкології Івано-Франківського національного медичного університету. *E-mail: anna.nivska@gmail.com*

ORCID: 0000-0001-7720-7374

**Дзьомбак Володимир Богданович** – Кафедра акушерства та гінекології післядипломної освіти Івано-Франківського національного медичного університету

ORCID: 0000-0002-0546-5881

**Гаврилук Галина Мирославівна** – Кафедра акушерства та гінекології післядипломної освіти Івано-Франківського національного медичного університету

ORCID: 0000-0001-6093-0734

**Островська Оксана Миколаївна** – Кафедра акушерства та гінекології післядипломної освіти Івано-Франківського національного медичного університету

ORCID: 0000-0003-3467-3476

Information about the authors

**Bihun Ruslana V.** – Department of Obstetrics and Gynecology named after I.D. Lanovyi, Ivano-Frankivsk National Medical University; tel.: (097) 155-90-38. *E-mail: ruslana.gotsaniuk@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-4868-8874

**Henyk Nataliia I.** – Department of Obstetrics and Gynecology named after I.D. Lanovyi, Ivano-Frankivsk National Medical University. *E-mail: n.i.henyk@gmail.com*

ORCID: 0000-0001-5755-7537

**Kryzhanivska Anna Ye.** – Department of Oncology Ivano-Frankivsk National Medical University. *E-mail: anna.nivska@gmail.com*

ORCID: 0000-0001-7720-7374

**Dzombak Volodymyr B.** – Department of Obstetrics and Gynecology of Postgraduate Education, Ivano-Frankivsk National Medical University

ORCID: 0000-0002-0546-5881

**Havryliuk Halyna M.** – Department of Obstetrics and Gynecology of Postgraduate Education, Ivano-Frankivsk National Medical University

ORCID: 0000-0001-6093-0734

**Ostrovska Oksana M.** – Department of Obstetrics and Gynecology of Postgraduate Education, Ivano-Frankivsk National Medical University

ORCID: 0000-0003-3467-3476

ПОСИЛАННЯ

- Annenkova YEI. Versii i kontraversii lecheniya patsiyentok s endometrioidnymi kistami yaichnikov i besplodiyem. Akusherstvo i ginekol: novosti, mneniya, obucheniyе. 2018;6(3):97-104.
- Gopchuk YEN, Gerasimova TV. Menstrualnyy tsikl i yego svyaz s sistemnym vospaleniym. Zdorovye Zhenshchiny. 2016;3(109):99-102.
- Hrek LP. Rol prozapalnykh mekhanizmiv u vynyknenni systemnykh porushen u patsiyentok z khronichnym tazovym bolem. Zdorove Zhenshchyny. 2019;1(137):105-9.
- Degtyarova OV. Markery immunogo vospaleniya i syvorotochnyy neopterin u bol'nykh s ostrym koronarnym sindromom. Ukr Terapevt Zhurn. 2007;3:25-8.
- Dubossarskaya ZM, Dubossarskaya YUA, Grek LP, Ushakova TB. Sovremennyy vzglyad na problemu vospalitelnykh zabolevaniy organov malogo taza. Zdorovye Zhenshchiny. 2017;6(122):57-65.
- Konoplya AA, Ivanova OYU, Bystrova NA, Telegina OV. Kliniko-laboratornaya effektivnost' standartov okazaniya meditsinskoj pomoshchi pri vnutrennem endometrioze. Chelovek i yego zdorovye. 2018;1:10-6. doi: 10.21626/vestnik/2018-1/02.
- Mykhaylovska NS, Kulnych TO. Vzaymozvyazok zmin markeriv systemnoho zapalenniya ta endotelial'noy dysfunktsiyi z klinichnym perebihom ishemichnoyi khvoroby sertsya pislya perenesenoyi nehospitalnoyi pnevmoniyi. Patol. 2015;3(35):30-4. doi: 10.14739/2310-1237.2015.3.56117.
- Novikova YEI, Novikov DG, Indutnyy AV. Rol neopterinu kak vozmozhnogo diagnosticheskogo markera rasprostranennosti naruzhnogo genitalnogo endometriozu. Byulleten Sibirskoy Med. 2015;6(14):54-60.
- Orazov MR, Radzinskiy VE, Khamoshina MB, Nosenko YEN, Dukhin AO, Tokayeva ES. Vitamin D3 (kholekaltsiferol) i tazovaya bol, indutsirovannaya endometriozom yaichnikov. Trudnyy Patsiyent. 2018;4(16):34-9.
- Orlova YUA, Martynenko VB. Endometrioz yak hlobalna bahatorivneva problema, retrospektyvna kharakterystyka khvorykh. Aktualni probl such med: Visnyk Ukrayinskoyi med stomatol akademiyi. 2020;20(2):63-9. doi: 10.31718/2077-1096.20.2.63.
- Pasiyeshvili NM, Karpenko VH, Chernyak OL, Lazurenko W, Postolenko V.YU. Endotelialnyy ta tsytokinovyy profil u zhinok z adenomiozom ta hipotyreo- zom. Kharkivska Khirurgichna Shkola. 2018;3(90):118-22.
- Khmil SV, Pidhayna IYA, Kulyk II, Koblosh ND. Edometrioz: dosyahennya ta pytannya v svitovykh doslidzhennyakh. Visnyk sotsialnoyi hihiyeny ta orhanizatsiyi okhorony zdorovya Ukrainy. 2019;4(82):84-93. doi: 10.11603/1681-2786.2019.4.10953.
- Chernukha GE. Endometrioz i khronicheskaya tazovaya bol': prichiny i posledstviya. Probl Reprod. 2011;5:83-89.
- Shemelko TL, Pedachenko NYU. Bezplidnist ta endometrioz . Retrospektyvnyy analiz. Odeskyy Med Zhurn. 2018;2(166):35-9.
- Aerts L, Grangier L, Streuli I, Dällenbach P, Marci R, Wenger J-M. Psychosocial impact of endometriosis: From comorbidity to intervention. Best Practice. Res Clinical Obstetrics and Gynaecology. 2018;50:2-10. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2018.01.008.
- Bedaiwy MA, Alfaraj SP, Yong R. Casper New developments in the medical treatment of endometriosis. Fertil Steril. 2017;107(3):555-65. doi: 10.1016/j.fertstert.2016.12.025.
- Becker CM, Gattrell WT, Gude K, Singh SS. Reevaluating response and failure of medical treatment of endometriosis: a systematic review. Fertil Steril. 2017;108(1):125-36. doi: 10.1016/j.fertstert.2017.05.004.
- Benagiano G. S.W.Guo, P.Bianchi Pharmacologic treatment of the ovarian endometrioma. Expert Opin Pharmacother. 2016;17(15):2019-031. doi: 10.1080/14656566.2016.1229305.
- Kranz J, Schmidt S, Lebert C, Schneidewind L, Mandraka F, Kunze M, et al. Guidelines EAU: guidelines on urological infections. Urol Int. 2018;100:271-8. doi: 10.1159/000487645.
- Grandi G, Mueller M, Bersinger NA, Cagnacci A, Volpe A, McKinnon B. Does dienogest influence the inflammatory response of endometriotic cells? A systematic review. Inflamm Res. 2016; 3:183-92. doi: 10.1007/s00011-015-0909-7.
- Exacoustos C, Zupi E, Piccione E. Ultrasound imaging for ovarian and deep infiltrating endometriosis. Semin Reprod Med. 2017;35:5-24. doi: 10.1055/s-0036-1597127.
- Ciavattini A, Serri M, Delli CG, Morini S, Clemente N. Ovarian endometriosis and vitamin D serum levels. Gynecol Endocrinol. 2017;33(2):164-7. doi: 10.1080/09513590.2016.1239254.
- Seo JW, Lee DY, Yoon BK. The age-related recurrence of endometrioma after conservative surgery. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2017;208:81-5. doi: 10.1016/j.ejogrb.2016.11.015.
- Qiu Y, Yuan S, Wang H. Vitamin D status in endometriosis: a systematic review and meta-analysis. Arch Gynecol Obstet. 2020;302(1):141-52. doi: 10.1007/s00404-020-05576-5.
- Leonardo-Pinto JP, Benetti-Pinto CL, Cursino K. Dienogest and deep infiltrating endometriosis: the remission of symptoms is not related to endometriosis nodule remission. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2017;211:108-11. doi: 10.1016/j.ejogrb.2017.02.015.

Стаття надійшла до редакції 07.03.2022. – Дата першого рішення 11.03.2022. – Стаття подана до друку 14.04.2022