

Л. М. МАЛАНЧУК, Л. О. КРАСНЯНСЬКА, З. М. КУЧМА, В. М. МАРТИНЮК

РЕЗУЛЬТАТИ ЛАПАРОСКОПІЧНОГО ТА ЛАПАРОТОМНОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ ІЗ ЗОВНІШНІМ ГЕНІТАЛЬНИМ ЕНДОМЕТРІОЗОМ ПРИ ВИКОРИСТАННІ ІМУНОМОДУЛЯТОРА

ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет ім. І. Я. Горбачевського»
МОЗ України <martynjuk.victoriya@gmail.com>

Проведено порівняльний аналіз результатів лікування зовнішнього генітального ендометріозу (ЗГЕ) із застосуванням традиційного оперативного втручання, гормональної терапії та включення до лікувального комплексу низькомолекулярного імуномодулятора 5-аміно-1,2,3,4-тетрагідрофталазин-1,4-діону натрієвої солі. Попередньо виконано експериментальну частину дослідження на 50 самках-щурах: створено експериментальний ендометріоз та вивчено вплив імуномодулятора на його перебіг у піддослідних тварин, зокрема на зміни естрального циклу. Введення імуномодулятора приводило до регресу ендометріюїдних гетеротопій і нормалізації естрального циклу у тварин. На основі експериментальних досліджень проведено порівняльний аналіз результатів лікування ЗГЕ у 66 жінок. Крім оперативного лікування та гормонотерапії, 34 жінкам у післяопераційному періоді вводили низькомолекулярний імуномодулятор 5-аміно-1,2,3,4-тетрагідрофталазин-1,4-діону натрієвої солі. Для оцінки результатів лікування використовували клітинну ланку імунітету, Т- і В-лімфоцити, а також апаратні та інструментальні методи – УЗД органів малого таза і лапароскопію. У групі із застосуванням імуномодулятора мали місце зміни показників клітинного імунітету, зниження больового синдрому, нормалізації менструальної функції, зменшення кількості рецидивів, а отже, покращання якості життя пацієнток. Соціально значущим ефектом лікування ЗГЕ з використанням метаболічного імуномодулятора є реалізація репродуктивної функції – усунення безпліддя у 50 % жінок впродовж першого року спостереження.

Ключові слова: зовнішній генітальний ендометріоз; імуномодулятор, естральний цикл; лапароскопічне та лапаротомне втручання.

Актуальність проблеми. Сучасний підхід до лікування хворих з ендометріозом полягає в комбінації хірургічного методу, спрямованого на максимальне видалення ендометріюїдних вогнищ, гормональної терапії (при поширених формах захворювання та невпевненості в повному видаленні вогнища чи високому ризику рецидиву захворювання). Метою хірургічного лікування ендометріозу є видалення всіх видимих вогнищ і відновлення нормальних анатомічних співвідношень у порожнині таза. Визначальними факторами в досягненні бажаних результатів лапароскопічного хірургічного лікування ендометріозу можна вважати поєднання досвіду хірурга, наявність адекватного обладнання і взагалі технічного забезпечення операційної, особливостей перебігу захворювання. Методом вибору при лікуванні безплідності у хворих на ендометріоз повинно бути ендоскопічне втручання [1–3, 6]. Перевагами цього методу є мінімальна травматичність та крововтрата, безпека при дотриманні правил оперативної техніки і достатньому досвіді хірурга, а також скорочення післяопераційного періоду.

Найважливішою перевагою цього методу є візуальний контроль за максимальною ліквідацією вогнищ ендометріозу. Лапароскопічну хірургію можна проводити із застосуванням техніки електрокоагуляції, електрокаутеризації, ендоконфукації, лазерного випромінювання.

Останнім часом у літературі дедалі частіше з'являються повідомлення дослідників про роль імунної системи у виникненні та перебігу ендометріозу [4, 5]. Відповідно до імунної теорії ендометріоз розвивається на фоні порушення імунного гомеостазу, що виражається в імунодефіцитних станах і ознаках аутоімунізації (недостатність Т-клітинного імунітету, пригнічення функції Т-супресорів,

активізація гіперсенсibiliзації сповільненого типу). Вперше імунологічну теорію походження ендометріозу запропонували М. V. Jonesco і G. Popesco. Сучасні дані про роль імунної системи у виникненні зовнішнього генітального ендометріозу свідчать про виражений локальний дисбаланс імунної відповіді у вигляді зниження цитотоксичної активності Т-лімфоцитів та природних кілерів з одночасним збільшенням активності перитонеальних макрофагів. Поряд з Т-клітинним імунодефіцитом, що проявляється у пригніченні функції Т-супресорів, відмічається активація ефектів гіперчутливості уповільненого типу В-лімфоцитарної системи, а це, на думку авторів, пов'язано з блокадою рецепторного апарату Т-клітин. Ці фактори спричиняють елімінацію клітин еутопічного ендометрію, створюють передумови для їх імплантації, проліферації і розвитку ендометріюїдних гетеротопій [8]. Саме тому сучасні підходи до лікування ЗГЕ повинні ґрунтуватися на патогенетично обґрунтованій концепції комбінованого підходу – поєднанні хірургічного видалення вогнищ ектопічного ендометрію, гормоно- та імунотерапії.

Матеріали і методи. Попередньо проведено експериментальну частину дослідження на 50 білих статевозрілих нелінійних щурах-самках масою тіла 245–365 г, яких утримували в умовах акредитованого віварію ДВНЗ «Тернопільський медичний університет ім. І. Я. Горбачевського» МОЗ України з дотриманням «Стандартних правил по впорядкуванню, устаткуванню та утриманню експериментальних біологічних клінік (віваріїв)», загальних принципів біоетики відповідно до Гельсінської декларації (Всесвітня медична асамблея, 1964), Міжнародних принципів Європейської конвенції про захист хребетних тварин, яких використовують для дослідних та інших наукових цілей (Страсбург, 1986), Декларації принципів толерантності (28-ма сесія ЮНЕСКО, 1995), Універсальної декларації з біоетики та прав людини (ООН, 1997), норм Конвенції про захист прав людини у зв'язку з впровадженням нових біомедичних технологій, прийнятою у 1997 р. у м. Ов'єдо (Іспанія) та підписаною Верховною Радою України у 2002 р., Закону України № 3447 IV «Про захист тварин від жорстокого поводження» (14.03.2006 р.).

Експеримент здійснювали на основі моделі К. Е. Pelch та співавт. (2012). Першим етапом експерименту було створення експериментального ендометріозу (ЕЕ) у піддослідних тварин. З цією метою проводили аутотрансплантацію фрагментів лівого рогу матки на внутрішню поверхню передньої черевної стінки таким чином, щоб ендометрій був обернений у черевну порожнину. В результаті проведеного гістологічного дослідження зрізів тканин підтверджено діагноз ЗГЕ у всіх піддослідних тварин, яких розділено на дві групи по 25 у кожній. Через 4 тиж після оперативного втручання тваринам I групи (основна) вводили 5-аміно-1,2,3,4-тетрагідрофталазин-1,4-діону натрієвої солі в дозі 2 мг/кг на добу; II групи – ін'єкції гіпертонічного розчину хлориду натрію. Введення препаратів тривало 15 діб. Для дослідження змін в уражених ендометріозом органах проводили візуальну оцінку черевної порожнини, гістологічне дослідження видалених тканин з ділянки імплантації, очеревини малого таза, тканин яєчника через 3 міс після оперативного втручання. Щоб оцінити клітинний склад перитонеальної рідини (ПР), використовували цитологічні дослідження. Під час експерименту спостерігали за тривалістю фаз дієструса та проєструса, еструса і метєструса.

Через 3 міс тварин виводили з експерименту. Другим етапом були клінічні дослідження, що полягали у вивченні впливу низькомолекулярного метаболічного імуномодулятора 5-аміно-1,2,3,4-тетрагідрофталазин-1,4-діону натрієвої солі на результати лікування ЗГЕ у жінок, які перебували у відділенні оперативної гінекології КЗ ГОР Тернопільського обласного клінічного перинатального центру «Мати і дитина» та відділенні малоінвазивної хірургії «Тернопільська університетська лікарня». В процесі дослідження дотримували правил безпеки пацієнтів, збережено права та канони людської гідності, а також морально-етичні норми відповідно до основних положень GSP (1996), Конвенції Ради Європи про права

людини та біомедицину (від 04.04.1997 р.), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участі людини (1964–2000) і наказу МОЗ України № 281 від 01.11.2000 р., етичного кодексу ученого України (2009).

При обговоренні дослідження Комісією з біоетики ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського» МОЗ України не виявлено порушень морально-етичних норм під час проведення досліджень (протокол № 31 від 19 жовтня 2015 р.).

Жінок обстежено відповідно до вимог клінічних протоколів МОЗ України № 676 та № 319.

Аналіз клінічних даних включав оцінку больового синдрому, порушень менструальної функції, фертильної функції жінки, частоту рецидивів. Больовий синдром і симптоматику захворювання оцінювали в балах (за Mac Lavery).

З лабораторних методів використовували гематологічні – для оцінки неспецифічної резистентності організму, імунологічні – для оцінки клітинної ланки імунітету (CD-3, CD-4, CD-8, CD-16, CD-22-клітини). Субпопуляції Т- і В-лімфоцитів визначали за допомогою реакції розеткоутворення з еритроцитами, на яких адсорбовано моноклональні антитіла проти рецепторів CD3(Т-лімфоцити), CD4 (Т-хелпери/індуктори), CD8 (Т-цитотоксичні), CD16 (натуральні кілери), CD22 (В-лімфоцити), використовуючи тест-системи виробництва ТОВНВЛ «Гранум» (Харків, Україна). Результати дослідження реєстрували за допомогою світлооптичного мікроскопа з імерсійною системою.

Застосовували також інструментальні та апаратні методи – УЗД органів малого таза і лапароскопію. Перед проведенням лапароскопії безпосередньо того самого дня у жінок I та II груп з ліктьової вени брали кров для імунологічних досліджень.

Комісією з біоетики ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України» порушень морально-етичних норм при проведенні досліджень не виявлено (протокол № 31 від 19 жовтня 2016 р.).

Статистичну обробку отриманих результатів проводили за стандартними методами варіаційної статистики: середня величина (M), середня помилка середньої величини (m), рівень достовірності (P). Різницю між порівнюваними величинами вважали достовірною при $P \leq 0,05$. Розрахунки виконані за допомогою ПЕВМ IBM-XT/AT з процесором PENTIUM, операційної системи Windows, прикладних програм Microsoft Excel 2003, Statistica 5.

Результати та їх обговорення. Через 8 тиж від початку експерименту проводили макроскопічну оцінку вогнищ ендометріозу. ЕЕ розвинувся у 100 % щурів. У ділянках імплантації виявлено залозисті структури в яєчниках та передній черевній стінці у вигляді типової ендометріоїдної кісти. У тварин, які не отримували імуномодулятора, на фоні активного розростання вогнищ ендометріоїдних гетеротопій відмічено спайковий процес у черевній порожнині, тоді як в основній групі тварин спайкового процесу в ці терміни не спостерігалось. Виявлені у них зміни свідчили про зниження проліферативної активності епітеліоцитів, регресію залозистих структур. Свідченням позитивного впливу імуномодулятора на гормональний статус було скорочення загальної тривалості естрального циклу. Спостерігали зменшення загальної кількості імунокомпетентних клітин у перитонеальній рідині, а також зміну їх якісного складу з тенденцією до зменшення кількості лаброцитів (тучних клітин), макрофагів, нейтрофільних гранулоцитів та збільшення кількості лімфоцитів. Отримавши в експерименті такі дані, ми вважали за доцільне використати низькомолекулярний імуномодулятор 5-аміно-1,2,3,4-тетрагідрофталазин-1,4-діону натрієвої солі в комбінованій терапії ЗГЕ у жінок.

Після виконання експериментальної частини дослідження проведено спостереження за 66 жінками із ЗГЕ. ЗГЕ підтверджено під час оперативного втру-

чання, об'єм якого полягав у видаленні ендометріюїдного вогнища, операції виконували лапароскопічним та лапаротомним доступами. Залежно від методу терапії пацієнок розподілено на дві групи. До I групи включено 32 жінки, яким в післяопераційному періоді проводили гормональну терапію з використанням агоністів гонадо-релізинг гормону (за трин'єкційною схемою). До II групи – 34 пацієнтки, які, крім гормонотерапії в післяопераційному періоді, внутрішньом'язово отримували імуномодулятор (з 1-го дня після операції – 5 днів по 200 мг 1 раз на добу, впродовж наступних 15 днів – по 100 мг 1 раз на добу). Контрольну групу становили 36 здорових жінок з такими самими віковими характеристиками.

Больовий синдром діагностовано у $(74,24 \pm 1,20)$ % хворих, серед його причин найчастішими були дисменорея $(51,74 \% \pm 1,70 \%)$, тазовий біль $(34,37 \% \pm 1,60 \%)$, диспареунія – $(17,37 \% \pm 1,30 \%)$. Поєднання різноманітних варіантів болю спостерігали у $(39,27 \pm 1,80)$ % пацієнок.

Порушення менструальної функції у вигляді надмірної крововтрати, перед- та післяменструальних кров'янистих виділень спостерігали у 26 $(39,88 \% \pm 1,70 \%)$ жінок із ЗГЕ. У 41 $(62,16 \% \pm 2,70 \%)$ хворої відмічено їх поєднання з тяжкою менструальною кровотечею. Надмірну менструацію спостерігали достовірно частіше у жінок із ЗГЕ, ніж у контрольній групі, – у $(34,49 \pm 1,60)$ % пацієнок ($P < 0,002$).

Безпліддя діагностовано у $(34,37 \pm 1,60)$ % хворих, первинне – у 14 $(62,34 \% \pm 2,90 \%)$ жінок, вторинне у 9 $(37,66 \% \pm 2,90 \%)$ пацієнок ($P < 0,001$). Тривалість первинного безпліддя становило від 3,5 до 9 років $(76,53 \% \pm 3,20 \%)$, вторинного – від 2 до 6 років $(76,85 \% \pm 4,10 \%)$.

При лікувально-діагностичній лапароскопії виявлено, що найчастіше ендометріюїдні гетеротопії локалізувались на очеревині матково-прямокишкового заглиблення – у 39 $(90,69 \% \pm 1,60 \%)$, крижово-маткових зв'язках – у 33 $(76,74 \% \pm 1,70 \%)$ та на яєчниках – у 40 $(93,02 \% \pm 1,60 \%)$. Поєднання різноманітних локалізацій ендометріюїдних вогнищ при ЗГЕ спостерігали у 6 $(13,95 \% \pm 1,20 \%)$ жінок. Така сама частота патології виявлена у 23 пацієнок, яким проведено лапаротомне втручання.

Ендометріюїдну кісту яєчників відмічали частіше – у 26 $(65 \% \pm 2 \%)$ жінок, ніж поверхневі ендометріюїдні вогнища ендометріозу, – у 14 $(35 \% \pm 1,6 \%)$ пацієнок. Двосторонній ендометріоз яєчників діагностовано у 15 $(37,5 \% \pm 2,0 \%)$ хворих, у 25 $(62,5 \% \pm 1,7 \%)$ вогнища локалізувались в одному яєчнику. Найчастіше виявляли 3–4 вогнища ендометріозу очеревини та/або яєчників – у 42 $(63,64 \% \pm 4,80 \%)$ жінок.

У 15 $(22,73 \% \pm 3,90 \%)$ хворих виявлено 2 вогнища, у 6 $(9,09 \% \pm 1,60 \%)$ – 5 вогнищ, у 3 – $(4,55 \% \pm 1,20 \%)$ – 1. Хворі основної та контрольної груп за кількістю вогнищ ЗГЕ різнились.

Непрохідність обох маткових труб діагностовано у 5 $(23,34 \% \pm 2,50 \%)$ жінок із ЗГЕ, у 6 $(26,83 \% \pm 2,60 \%)$ жінок непрохідною була лише одна маткова труба; у 12 $(49,83 \% \pm 3,00 \%)$ обидві труби були прохідними.

У 37 $(56,42 \% \pm 1,70 \%)$ пацієнок виявлено I–II ступінь поширеності, а у 29 $(43,58 \%)$ хворих діагностовано ЗГЕ III–IV ступеня поширеності відповідно до класифікації Американського товариства фертильності.

При визначенні субпопуляцій імунокомпетентних клітин до лікування відмічено зниження відносного вмісту Т-хелперів (CD4) та Т-кілерів (CD8) порівняно з показниками здорових на 11,2 та 2,9 % відповідно і зниження імунорегуляторного індексу на 0,32 %. Відносний вміст природних кілерів (CD16) та В-лімфоцитів (CD22) не відрізнявся від норми.

Клінічну ефективність проведеного лікування оцінювали після закінчення курсу терапії та через 6 міс після оперативного втручання. Оцінювали лабораторні

дані, динаміку суб'єктивних симптомів, а також особливості перебігу післяопераційного періоду. Через 15 та 30 днів після оперативного лікування в обох групах виявлено тенденцію до збільшення відносного вмісту субпопуляцій Т-лімфоцитів. Більш виражене збільшення даних показників спостерігали в II групі переважно за рахунок підвищення кількості CD4 клітин – від $28,2 \pm 0,7$ до $35,7 \pm 1,7$ на 15-ту добу та до $40,6 \pm 2,1$ на 30-ту добу ($P \leq 0,05$). У пацієнтів I групи у ці терміни рівень CD4-клітин підвищився лише на 3,1 % на 15-ту добу (від $28,2 \pm 0,7$ до $31,3 \pm 1,1$) та на 4,4 % ($32,6 \pm 2,3$, $P \geq 0,05$) на 30-ту добу. Показники CD8 в основній групі також змінювалися: $18,2 \pm 1,6$ на 15-ту добу, проте ці зміни не були достовірними, тоді як на 30-ту добу виявлено достовірні зміни – до $18,4 \pm 2,9$ ($P \leq 0,05$). В I групі достовірних змін не відмічено ні на 15-ту, ні на 30-ту добу – від $17,6 \pm 0,4$ до $19,1 \pm 2,5$ та до $20,3 \pm 3,4$ (1,5 і 2,7 %) відповідно ($P \geq 0,05$).

Що стосується показників імунорегуляторного індексу (II), то вони суттєво різнилися: відмічено його достовірне збільшення у II групі хворих на 15-ту та 30-ту добу, тоді як в I групі вони були нижчими, ніж у здорових, і практично не відрізнялись від показників до операції. Відмічено також підвищення концентрації природних кілерів (CD16) та В-лімфоцитів (CD22), яка на 15-ту і 30-ту добу спостереження збільшилась на 1,4 та 3,8 % відповідно. Разом з тим в I групі хворих такої тенденції не спостерігалось. Це вказує на помітну мобілізацію системи імунного захисту при комплексному лікуванні хворих на ендометріоз із застосуванням низькомолекулярного метаболічного імуномодулятора.

Через 6 міс у II групі хворих відмічено чітке зниження проявів больового синдрому, що свідчить про позитивний вплив застосування метаболічного імуномодулятора на вираженість клінічних симптомів (таблиця).

Інтенсивність болю у хворих із зовнішнім генітальним ендометріозом до і після хірургічного лікування (за шкалою С. Mac Lavery, P. Shaw) ($M \pm m$)

Група	Інтенсивність болю у хворих з ендометріозом			
	До лікування	Після лікування		
		через 1 міс	через 3 міс	через 6 міс
I	$6,8 \pm 0,2$	$3,4 \pm 0,1$	$2,5 \pm 0,3$	$2,2 \pm 0,2$
II	$6,5 \pm 0,3$	$2,9 \pm 0,3$	$1,4 \pm 0,2$	$1,2 \pm 0,2$

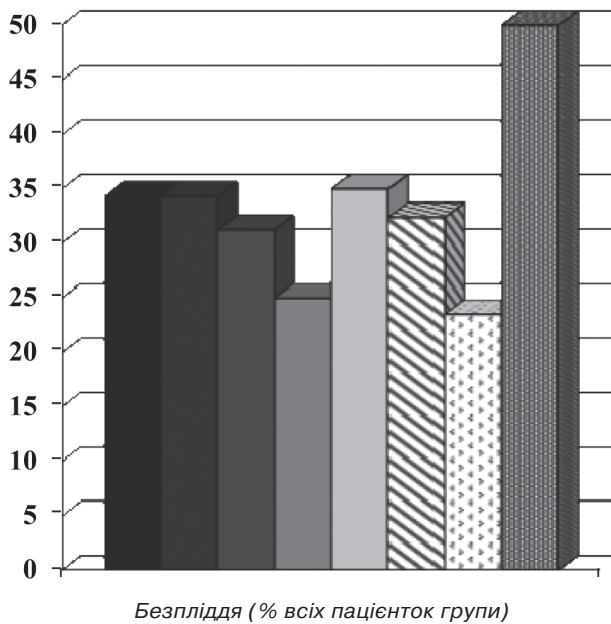
Про ефективність застосування імуномодулятора свідчить те, що в II групі частота диспареунії через 1 міс від початку лікування зменшилась від 29,4 % (10 хворих) до 7,1 % (2 хворих), тоді як у I групі – від 25 % (8 хворих) до 11,1 % (3 хворих). У II групі наприкінці 3-го місяця лікування випадків диспареунії не спостерігали, тоді як в I групі вони виявлені в 11,1 % (3 хворих).

Відмічено позитивні зміни менструальної функції. Якщо в I групі через 3 міс після початку лікування гіперполіменореєю спостерігали у 6 (26 % \pm 3,4 %) жінок, то в основній – лише у 2 (8,7 % \pm 2,5 %) жінок, а через 6 міс у I групі – у 4 (17,0 \pm 2,5 %), у II групі їх не відмічено у жодної жінки.

Перед лікуванням у 20 (29,7 % \pm 1,6 %) жінок спостерігали кров'яністі виділення до і після менструації. Через 3 міс після лікування у I групі ці симптоми залишались у 2 (6,25 % \pm 2,15 %) жінок, через 6 міс – у 1 (3,12 % \pm 1,2 %), тоді як у жінок II групи через 3 міс такі виділення залишались лише у 1 (5,0 % \pm 1,2 %) хворої, а через 6 міс їх не спостерігали. Через 6 міс нами не виявлено міжменструальних кров'янистих виділень, тоді як в I групі вони залишались у 1 (3,8 % \pm 1,2 %) жінки. Цікаві дані отримано про відновлення фертильності жінок (рисунок).

Відповідно до отриманих нами результатів частота настання вагітності у жінок з безпліддям, пов'язаним із ЗГЕ, була достовірно вища в групі пацієнок, які отримували імуномодулятор ($P \leq 0,05$). Розродження у 5 жінок проведено шляхом

кесаревого розтину, під час якого у жінок II групи не виявлено вогнищ ЗГЕ та спайкового процесу в малому тазі. Рецидиви захворювання спостерігали через 6 міс у 2 (7,4 %) пацієток I групи, через 12 міс – ще в 1 (9,37 %) пацієтки, тоді як у II групі рецидиви виявлено тільки в 1 (3,6 %) жінки.



Відновлення фертильної функції у жінок із зовнішнім генітальним ендометріозом у процесі лікування:

а – I група; б – II група; ■, ■ – до лікування; ■, ■ – через 3 міс; ■, ▨ – через 6 міс; ▨, ▨ – через 12 міс

Враховуючи тенденцію до повернення клінічних ознак захворювання у частини пацієток через 6 міс після хірургічного лікування, доцільно рекомендувати повторні курси імунокорекції запропонованим метаболічним імуномодулятором. Суттєво різнились показники П: відмічено його достовірне збільшення у II групі хворих на 15-ту та 30-ту добу, тоді як в I групі вони були нижчими, ніж у здорових і практично не відрізнялись від показників до операції. Збільшувалась концентрація природних кілерів (CD16) та В-лімфоцитів (CD22): на 15-ту і 30-ту добу на 1,4 та 3,8 % відповідно. Разом з тим в I групі хворих такої тенденції не спостерігалось. Це вказує на помітну мобілізацію системи імунного захисту при комплексному лікуванні хворих на ендометріоз із застосуванням низькомолекулярного метаболічного імуномодулятора.

Висновки. 1. Під час проведення експериментальної частини дослідження доведено, що введення піддослідним тваринам низькомолекулярного імуномодулятора приводить до зниження проліферативної активності клітин ектопічного ендометрію та зменшення площі ендометріюїдних залоз. Регрес вогнищ ендометріозу на фоні імунотерапії супроводжується зменшенням васкуляризації зони трансплантатів, а також збільшенням кількості лімфоцитів та зменшенням кількості макрофагів в зоні аутоотрансплантації. 2. Важливим результатом проведеного експериментального дослідження є отримання позитивних даних про вплив 5 аміно-1,2,3,4-тетрагідрофталазин-1,4-діону натрієвої солі, що приводить до нормалізації фази проєструса та еструса, скорочення загальної тривалості естрально-го циклу на 19 % та дієструса – на 13 %, подовження тривалості фаз проєструса

і еструса у тварин основної групи порівняно з цими показниками статевого циклу контрольної групи тварин, а отже, до нормалізації статевого циклу. 3. Після проведення оперативних втручань ми дійшли висновку, що найчастіше вогнища ЗГЕ локалізуються на очеревині прямокишково-маткового простору, на крижово-маткових зв'язках, тобто в анатомічних утвореннях, найближчих до маткових труб, в яких може накопичуватись ретроградно закинутий під час менструації вміст матки. Це опосередковано підтверджує імплантаційну теорію зовнішнього ендометріозу. На тяжкість перебігу захворювання впливає не лише ступінь поширеності захворювання, але й локалізація ендометріюїдних гетеротопій. 4. У хворих із ЗГЕ при проведенні комплексного лікування із застосуванням низькомолекулярного імуномодулятора 5-аміно-1,2,3,4-тетрагідрофталазин-1,4-діону натрієвої солі відновлюється субпопуляційний склад імунокомпетентних клітин, мобілізуються реакції клітинного імунітету, а отже, ефективно забезпечується імунотропний ефект. 5. Аналіз результатів комбінованого лікування ЗГЕ показав високу ефективність запропонованого методу імунокорекції щодо змін в усуненні основних клінічних проявів захворювання, зокрема зниження больового синдрому, дизуричних розладів, порушення сну, зниження апетиту, нормалізації менструальної функції, значного зменшення кількості рецидивів захворювання і покращання якості життя пацієнток. Соціально значущим ефектом лікування ЗГЕ з використанням метаболічного імуномодулятора є відсутність рецидивів та ліквідація безпліддя у 50 % жінок впродовж першого року спостереження. Результати експериментального і клінічного дослідження застосування низькомолекулярного метаболічного імуномодулятора 5-аміно-1,2,3,4-тетрагідрофталазин-1,4-діону натрієвої солі вказують на перспективність методу і їх можна розглядати як обґрунтування доцільності включення запропонованого імунотропного препарату до комплексного лікування хворих на ендометріоз із супутніми розладами імунної відповіді.

Список літератури

1. *Запорожан В. Н., Евдокимов В. В.* Комплексная терапия наружного генитального эндометриоза с применением иммуномодуляторов // *Репродуктивная эндокринология.* – 2012. – Вып. 8, № 6. – С. 6–9.
2. *Захаренко Н. Ф., Коваленко Н. В., Маноляк І. П.* До питання комплексної терапії ендометріозу // *Репродуктивна ендокринологія.* – 2014. – Вип. 23, № 3. – С. 28–33.
3. *Захаренко Н. Ф.* Експресія рецепторів статевих стероїдних гормонів в ектопованому ендометрії у жінок із різними формами ендометріозу // *Там само.* – 2015. – Вип. 21, № 1. – С. 47–50.
4. *Євдокимова В. В.* Імунологічне дослідження крові пацієнток, хворих на ендометріоз. Сучасні принципи лікування генітального ендометріозу імуномодуляторами // *Практична медицина.* – 2011. – Вип. 4. – Т. XVII. – С. 67–78.
5. *Павлов Р. В., Кундохова М. С.* Иммунологические критерии раннего прогнозирования рецидивов наружного генитального эндометриоза // *Мед. вестн. Северного Кавказа.* – 2011. – № 1. – С. 39–43.
6. *Парашчук Ю. С., Танько О. П., Паламарчук О. О.* та ін. Клініка, діагностика та лікування хворих на ендометріоз : Навч.
1. *Zaporozhan V. N., Evdokimov V. V.* Kompleksnaya terapiya naruzhnogo genital'nogo endometriozia s primeneniem immunomodulyatorov // *Reproduktivnaya endokrinologiya.* – 2012. – Vyp. 8, № 6. – S. 6–9.
2. *Zakharenko N. F., Kovalenko N. V., Manoliak I. P.* Do pytannia kompleksnoi terapii endometriozu // *Reproduktivna endokrynologhiia.* – 2014. – Vyp. 23, № 3. – S. 28–33.
3. *Zakharenko N. F.* Ekspresiiia retseptoriv statevykh steroidnykh hormoniv v ektopovanomu endometrii u zhinok iz riznymy formamy endometriozu // *Tam samo.* – 2015. – Vyp. 21, № 1. – S. 47–50.
4. *Ievdokymova V. V.* Immunolohichne doslidzhennia krovi patsientok, khvorykh na endometrioz. Suchasni pryntsyepy likuvannia henitalnoho endometriozu imunomodulyatoramy // *Praktychna medytsyna.* – 2011. – Vyp. 4. – T. XVII. – S. 67–78.
5. *Pavlov R. V., Kundohova M. S.* Immunologicheskie kriterii rannego prognozirovaniya recidivov naruzhnogo genital'nogo endometriozia // *Med. vestn. Severnogo Kavkaza.* – 2011. – № 1. – S. 39–43.
6. *Parashchuk Yu. S., Tanko O. P., Palamarchuk O. O.* ta in. Klinika, diahnostyka ta likuvannia khvorykh na endometrioz : Navch. po-

- посібник для студентів, клінічних ординаторів, лікарів-інтернів. – Харків : ХНМУ, 2008. – 67 с.
7. Сидорова І. С., Коган Е. А., Зайратьянц О. В. и др. Новый взгляд на природу эндометриоза (аденомиоза) // Акушерство и гинекология. – 2002. – № 3. – С. 32–38.
8. Червак Н. М. Эндометриоз: стан проблеми // Мед. аспекти здоровья женщины. – 2014. – Вип. 83, № 8. – С. 2–7.
- sibnyk dlia studentiv, klinichnykh ordynatoriv, likariv-interniv. – Kharkiv : KhNMU, 2008. – 67 s.
7. Sidorova I. S., Kogan E. A., Zajrat'yanc O. V. i dr. Novyj vzglyad na prirodu endometrijoza (adenomioza) // Akusherstvo i ginekologiya. – 2002. – № 3. – S. 32–38.
8. Chervak N. M. Endometrioz: stan problemi // Med. aspekty zdorov'ya zhenshchiny. – 2014. – Vip. 83, № 8. – S. 2–7.

РЕЗУЛЬТАТЫ ЛАПАРОСКОПИЧЕСКОГО
И ЛАПАРОТОМИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С НАРУЖНЫМ
ГЕНИТАЛЬНЫМ ЭНДОМЕТРИОЗОМ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ
ИММУНОМОДУЛЯТОРА

Л. М. Маланчук, Л. О. Краснянская,
З. М. Кучма, В. М. Мартынюк (Тернополь)

Проведён сравнительный анализ результатов лечения наружного генитального эндометриоза (НГЭ) с использованием традиционного оперативного вмешательства, гормональной терапии и включения в лечебный комплекс низкомолекулярного иммуномодулятора 5-амино-1,2,3,4-тетрагидрофталазин-1,4-диона натриевой соли. Вначале проведена экспериментальная часть работы на 50 крысах-самках: создан экспериментальный эндометриоз и изучено влияние иммуномодулятора на течение экспериментального эндометриоза у подопытных животных, в частности на изменение в эстральном цикле. Введение иммуномодулятора приводило к регрессу эндометриоидных гетеротопий и нормализации эстрального цикла у животных. На основании экспериментальных исследований проведён сравнительный анализ результатов лечения НГЭ у 66 женщин. Кроме оперативного лечения и гормонотерапии, 34 женщинам в послеоперационном периоде вводили низкомолекулярный иммуномодулятор 5-амино-1,2,3,4-тетрагидрофталазин-1,4-диона натриевой соли. Для оценки результатов лечения использовали клеточное звено иммунитета, Т- и В-лимфоциты, а также аппаратные и инструментальные методы – УЗИ органов малого таза и лапароскопию. В группе с использованием иммуномодулятора имели место изменения показателей клеточного иммунитета, снижение болевого синдрома, нормализация менструальной функции, уменьшение количеств рецидивов и улучшение качества жизни пациенток. Социально значимым эффектом лечения НГЭ с использованием метаболитического иммуномодулятора является реализация репродуктивной функции – устранение бесплодия у 50 % женщин в течение первого года наблюдения.

Ключевые слова: наружный генитальный эндометриоз; иммуномодулятор; эстральный цикл; лапаротомическое и лапароскопическое вмешательство.

THE RESULT OF LAPAROSCOPIC
AND LAPAROTOMIC TREATMENT OF PATIENTS WITH EXTERNAL
GENITAL ENDOMETRIOSIS USING IMMUNE RESPONSE MODIFIER

L. M. Malanchuk, L. O. Krasnyanska,
Z. M. Kuchma, V. M. Martyniuk (Ternopil, Ukraine)

Sate Higher Educational Institution I. Horbachevsky Ternopil State Medical University,
Ministry of Health of Ukraine

The objective of the work was to make a comparative analysis of the result of external genital endometriosis treatment with the use of traditional surgical intervention and hormone therapy together with the use of low-molecular-weight metabolic immune response modifier 5-amino-1,2,3,4-tetrahydrophthalazine-1,4-dione of sodium salt. Materials and methods: the experimental part of the study was previously conducted on 50 female rats which consisted of studying the influence of the immune response modifier on the course of experimentally induced endometriosis in experimental animals, in particular on changes in the estrous cycle. Injection of the immune response modifier caused retrogression of endometrioid heterotopias and normalization of the estrous cycle in the ani-

mals. The comparative analysis of the results of external genital endometriosis treatment in 66 women was conducted on the basis of experimental research. 34 women, apart from surgical intervention and hormone therapy, were injected with the immune response modifier 5-amino-1,2,3,4-tetrahydrophthalazine-1,4-dione of sodium salt during the post surgical period. Cellular immunity, T- and B-lymphocytes, and equipment and instrumental methods, such as medical ultrasound of the organs of the lower pelvis and laparoscopy, were used to assess the results of treatment. As a result of the treatment with the use of the immune response modifier the indicators of cells immunity changed, pain severity decreased, menstrual function normalized, relapse frequency reduced, and the overall quality of life for patients improved. Socially significant effect of treatment of external genital endometriosis using metabolic immune response modifier is manifested in implementation of reproductive function – elimination of infertility in 50 % of women during the first year of observation.

Key words: external genital endometriosis; immune response modifier; laparoscopic and laparotomic intervention.