

**Резюме**

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ  
РАННЕЙ КАРДИОМЕТАБОЛИЧЕСКОЙ  
ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ  
КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ БЕЗ  
СТОЙКОЙ ЭЛЕВАЦИИ СЕГМЕНТА ST  
ПОСЛЕ ЧРЕЗКОЖНОГО  
КОРОНАРНОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА

Якименко Е.А., Чумаченко Н.В.,  
Сидоренко И.А.

Ишемия миокарда представляет собой многоэтапное повреждение миоцитов, что дает основания для раннего начала кардиоцитопротекторной терапии. Принципиальной особенностью триметазидина является прямое действие на ишемизированный миокард, что обуславливает более рациональное использование кислорода клеткой, активизирует гликолиз и окислительное декарбоксилирование, препятствует тромбообразованию в артериях сердца, уменьшает проявления реперфузионного синдрома. Раннее добавление триметазидина в комплексное лечение больных с острым коронарным синдромом без стойкой элевации сегмента ST после чрезкожного коронарного вмешательства поможет ускорить стабилизацию состояния, улучшить прогноз и качество жизни пациентов.

**Ключевые слова.** Острый коронарный синдром без стойкой элевации сегмента ST, чрезкожное коронарное вмешательство, кардиометаболическая терапия, триметазидин.

**Summary**

PATHOGENETIC ASPECTS OF EARLY  
CARDIOMETABOLIC THERAPY IN  
PATIENTS WITH ACUTE CORONARY  
SYNDROME WITH NO-ST-SEGMENT  
ELEVATION AFTER PERCUTANEUS  
CORONARY INTERVENTION.

Jakimenko E.A., Chumachenko N.V.,  
Sydorenko I.A.

Myocardial ischemia is a multistage damage of myocytes. This gives basis for early beginning of the cardio-cell protective therapy. The principal feature of trimetazidine is a direct effects on the ischemic myocardium, which are based on its impact on the metabolic processes of myocardial cells. The drug activates more efficient ways for energy supply, including glycolysis and oxidative decarboxylation. It has antithrombotic effects on coronary arteries, reduces the appearance of the reperfusion syndrome. The early addition of trimetazidine into the complex treatment of the patients with acute coronary syndrome with no-ST-segment elevation after percutaneous coronary intervention helps in acceleration of general state's stabilization, improves the prognosis and quality of their life.

**Keywords.** Acute coronary syndrome with no-ST-segment elevation, percutaneous coronary intervention, cardiometabolic therapy, trimetazidine.

Впервые поступила в редакцию 05.05.2015 г.  
Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования

УДК 618.145-007.415-02:617.55-007.274:576.3

**ОСОБЛИВОСТІ МІСЦЕВОГО ІМУНІТЕТУ У ЖІНОК ІЗ СПАЙКОВИМ ПРОЦЕСОМ, АСОЦІЙОВАНИМ З ЕНДОМЕТРІОЗОМ**

**Волянська А.Г., Степановічус О.М.**

Одеський національний медичний університет, Україна

В статті наведені результати спостереження 235 хворих із спайковим процесом, асоційованим із зовнішнім генітальним ендометріозом. При імуногістохімічному дослідженні було виявлено зниження активності зрілих дендритних клітин (до  $5,2 \pm 0,5$  кл./мм<sup>2</sup> CD23 у функціональному шарі та до  $6,0 \pm 0,5$  кл./мм<sup>2</sup> у базальному шарі) і підвищення активності незрілих дендритних клітин у базально-

му шарі (CD1a до  $34,2 \pm 1,2$  кл./мм<sup>2</sup>). Відмінності між зразками по названих показниках були достовірними ( $p < 0,05$ ).

Функціональна супресія місцевого імунітету може бути фактором, який знижує репродуктивну функцію у хворих із спайковим процесом, асоційованим з ендометріозом.

Своєчасна верифікація додаткових факторів неплідності при комплексному обстеженні та адекватне лікування дозволить удосконалити тактику ведення неплідних пацієнок з спайковим процесом органів малого тазу і в тому числі, з внутрішньоматковими синехіями.

**Ключові слова:** спайковий процес, ендометріоз, дендритні клітини.

### Вступ

Формування спайкоутворення вважається поліетіологічним та недостатньо дослідженим. Серед спадкових і екзогенних чинників розвитку спайкового процесу у більшості випадків спостережень має місце комбінація декількох факторів [1].

Ендометріоз зустрічається у 7-59 % жінок репродуктивного віку, у 30-45 % жінок з безплідністю, у 14-53 % пацієнок із хронічними тазовими болями. Спайковий процес органів малого тазу має місце у 60-70 % пацієнок з ендометріозом. Наявність внутрішньоматкових синехій сприяє зростанню частоти позаматкової вагітності, звичного викидня, передчасних пологів та аномалій плацентазії [2, 3].

При веденні хворих із спайками, пов'язаними з ендометріозом, часто ігнорується наявність імунологічних порушень. Остаточо не з'ясовані особливості продукції та функції перитонеальної рідини, стан процесів дозрівання та диференціації дендритних клітин в еутопічному та гетеротопічному ендометрії при зовнішньому генітальному ендометріозі, їх роль у прогресуванні захворювання [4, 5].

Залишається актуальним пошук оптимального методу лікування хворих із спайковим процесом, асоційованим із зовнішнім генітальним ендометріозом із застосуванням як ендохірургічних втручань так і патогенетично обґрунтованої медикаментозної терапії, зокрема, з урахуванням функціонального статусу ан-

тигенпрезентуючих клітин ендометрія та імунокомпетентних клітин перитонеальної рідини. Привабливою в практичному відношенні є перспектива використання дендритних клітин як своєрідних ад'ювантів для розвитку потужної імунної відповіді на низькоімуногенні антигени [6].

Таким чином, оптимізація лікування хворих із спайковим процесом, асоційованим із зовнішнім генітальним ендометріозом шляхом з'ясування особливостей продукції та функції перитонеальної рідини, стану процесів дозрівання та диференціації дендритних клітин в еутопічному та гетеротопічному ендометрії є актуальним питанням сучасної гінекології.

Тому **метою дослідження** було з'ясування особливостей місцевого імунітету шляхом дослідження стану процесів дозрівання та диференціації дендритних клітин в еутопічному та гетеротопічному ендометрії у жінок із спайковим процесом, асоційованим із зовнішнім генітальним ендометріозом.

### Матеріали та методи

Дослідження проводили на клінічній базі кафедри акушерства та гінекології №1 ОНМедУ та у НДІ ОНМедУ. Під спостереженням перебувало 235 пацієнок із спайковим процесом, асоційованим із зовнішнім генітальним ендометріозом. Всі пацієнтки були обстежені відповідно до вимог чинних клінічних протоколів, регламентованих наказами МОЗ України. Ендохірургічні втручання

виконували за стандартною методикою із застосуванням обладнання фірми "Karl Storz" (Німеччина). Злуковий процес придатків матки оцінювали відповідно до класифікації Hulka (1991). Стадію зовнішнього генітального ендометріозу визначали відповідно до класифікації R-AFS (1985). Стадіювання внутрішньоматкових синехій проводили згідно класифікації AFS (1988) [2].

Визначення вмісту CD рецепторів в біоптатах ендометріальних ектопій проведено імуногістохімічним методом з використанням моноклональних антитіл до CD1a і CD23 DAKO Inc. (США). Матеріал для досліджень одержували під час оперативного втручання, а також шляхом виконання біопсії слизової оболонки тіла матки пацієнток за 2-3 дні до передбачуваного терміну менструації кюреткою типу Пайпель.

Статистичну обробку проводили з використанням програмного забезпечення Statistica 7.0 (StatSoft Inc., США). При нормальному (Гаусовському) розподілі у вибірці однотипних ознак для їх порівняння використовували критерій Ст'юдента. Розходження вважали достовірним при  $p < 0,05$ .

### Результати та їх обговорення

Аналіз клініко-анамнестичних даних показав, що середній вік обстежених хворих становив  $25,6 \pm 1,8$  лет. Первинна безплідність зустрічалась у 132 (56,2 %) хворих, а вторинна — у 58 (24,7 %) хворих. У обстежених хворих частіше зустрічались скарги на хронічні тазові болі у 164 (69,8 %) пацієнток, дисменорею — у 117 (49,8 %) та диспареунію — у 83 (35,3 %). Порушення менструальної функції у вигляді гіпоменструального синдрому було у 33 (14,0 %), невиношування вагітності — у 6 (2,5 %) обстежених хворих.

При проведенні бімануального дослідження у кожній другій пацієнтки I групи в ділянці додатків матки визначалися чутливі, малорухомі, спаяні з маткою утворення, що мали тугоеластичну

консистенцію. Серед них у 132 (56,2 %) жінок за шийкою матки в ділянці крижово-маткових зв'язок були щільні, нерухомі, різко болісні утворення. Пальпація стінок малого таза, крижово-маткових зв'язок у більшості жінок була болісною.

Ультрасонографію виконували всім пацієнткам, використовуючи трансабдомінальний та трансвагінальний датчики. Завдяки цьому, «фіксація» яєчника була визначена у 165 (70,2 %) пацієнток, «нечіткий контур» яєчника (гіперехогенні включення) — у 112 (47,6 %), ендометріодні кісти яєчників були діагностовані у 86 (36,6 %) випадках (діагноз підтвердився гістологічним висновком). Односторонні ендометріодні кісти відмічались у 168 (71,5 %) пацієнток, у 72 (30,6 %) — двохсторонні. У хворих з підозрою на наявність внутрішньо маткових синехій визначали гіперехогенні септи між стінками матки у 12 (32,4 %), нерівний контур ендометрію був у 11 (29,7 %), переривчасте М-ехо, що не відповідає фазі менструального циклу — у 9 (24,3 %).

Під час діагностичної лапароскопії звертали увагу на зрощення органів малого таза: між додатками матки, маткою, петлями кишківника, сальником, пузирно-матковою складкою, стінками таза та очеревиною дугласова простору. При ендометріозі злуковий процес у малому тазі, на відміну від злукового процесу, обумовленого запальним процесом, відрізняється тим, що міжтканинні зрощення формуються, головним чином, між фіксованими органами й структурами малого таза. У більшості хворих спостерігався злуковий процес III стадії — 72 (30,6 %) та IV стадії — у 58 (24,7 %) і значно менше I стадії — 38 (16,2 %) пацієнток, II стадії — у 67 (28,5 %). Зрощення маткових труб з маткою було діагностовано у 82 (34,9 %) хворих, яєчників з яєчникомою ямкою — у 173 (73,6 %), яєчника з широкою матковою зв'язкою — у 44 (18,7 %). У кожній другій пацієнтки додатки матки зліва мали адгезії з кишківником або сальником.

Пацієнткам з неплідністю під час лапароскопії була проведена хромогідротубація. Оклюзія маткових труб діагностована у 50 (21,3 %) обстежених хворих. Двобічна дистальна трубна оклюзія була виявлена у 26 (11,1 %) випадках, однобічна – у 24 (10,2 %).

Лапароскопічне обстеження виявило, що ендометріоз I стадії був у 70 (29,8 %), II – у 65 (27,6 %), III – у 52 (22,1 %), IV стадії – у 48 (20,4 %) випадках. Ендометріодні гетеротопії частіше спостерігались на очеревині та крижово-маткових зв'язках.

Ендометріодні кісти мали вигляд округлої або овоїдної форми з щільною капсулою темно-синього відтінку та нерівними ділянками синьо – багряного кольору. Іноді капсула цих кіст була з'єднана із задньою поверхнею матки, очеревиною матково-ректального простору, серозною оболонкою прямої кишки, матковими трубами.

Лапароскопічні ознаки атипичних перитонеальних ендометріозних імплантів виявлялися в 18 (7,6 %) пацієнток. У даних пацієнток перебіг ендометріозу супроводжувався вираженим больовим синдромом та неплідністю. Проведення лапароскопії дозволило встановити заключний діагноз, оцінити стадію захворювання, визначити розповсюдженість злукового процесу, локалізацію ендометріодних гетеротопій, стан маткових труб. Операції проводились згідно принципів реконструктивної мікрохірургії. Основними видами оперативних втручань були адгезіолізис, сальпінгооваріолізис, ексцизія та деструкція вогнищ ендометріозу.

Під час гістероскопії внутрішньоматкові синехії були виявлені у 37 (15,7 %) хворих. Серед них I стадія внутрішньоматкових синехій була виявлена у 22 (59,5 %) випадках, II – у 11 (29,7 %), III – у 4 (10,8 %). Серед них часткова однобічна облітерація маткової труби була у 3 хворих з III ст.. внутрішньоматкових синехій. Також було знайдено: гіперпластичні процеси ендометрію – у

32 (13,6 %), внутрішньоматкова перетинка – у 24 (10,2 %), аденоміоз – у 16 (6,8 %) пацієнток. З метою відновлення нормальної менструальної функції та фертильності виконували малотравматичне усунення внутрішньоматкових зрощень. Для розсічення синехій використовували моно полярну електрохірургічну техніку. Дуже важливо, щоб під час синехіолізісу були відновлені нормальні розміри порожнини матки. Необхідно також намагатися зберегти ендометрій для подальшого відновлення слизової оболонки порожнини матки. В післяопераційному періоді для профілактики утворення синехій призначали терапію естрогенами в комбінації з прогестинами.

При імуногістохімічному дослідженні встановлено, що експресія CD1a та CD23 у гетеротопічному та еутопічному ендометрії у хворих із спайковим процесом, асоційованим із зовнішнім генітальним ендометріозом відрізняється. Дендритні клітини гетеротопічного ендометрія демонстрували менший рівень проліферації ніж дендритні клітини еутопічного ендометрія. Характерним було зниження активності зрілих дендритних клітин до ( $5,2 \pm 0,5$  кл./мм<sup>2</sup> CD23 у функціональному шарі та до  $6,0 \pm 0,5$  кл./мм<sup>2</sup> у базальному шарі), та підвищення активності незрілих дендритних клітин у базальному шарі (CD1a до  $34,2 \pm 1,2$  кл./мм<sup>2</sup>). Відмінності між еутопічним та гетеротопічним ендометрієм по названих показниках були достовірними ( $p < 0,05$ ). Отримані результати пояснюються наявністю ушкодження механізмів рецепції антигенів та дозрівання дендритних клітин [6]. Можливо тривала стимуляція імунокомпетентних клітин ендометрія призводить до декомпенсації регуляторних механізмів локального гомеостазу, що підтримує персистенцію запального процесу. Хронічна активація клітинних і гуморальних прозапальних реакцій супроводжується підвищенням виробленням цитокінів і інших біологічно активних речовин, що обумовлюють порушення мікроциркуляції, ексудацію і відкладення фібри-

ну в стромі ендометрія. Тривала депресія локальної фібринолітичної активності під впливом прозапальних чинників посилює ангіогенез в первинних фібринозних зрощеннях, що посилює морфологічні зміни в тканинах матки, формує сполучно-тканинні фібринозні спайки в стромі і/або внутрішньоматкові синехії [7]. На цей час жоден з існуючих методів профілактики формування внутрішньоматкових синехій не є достатньо ефективним, що потребує проведення подальших досліджень з урахуванням патофізіологічної регуляції формування синехій, у тому числі й ангіогенезу.

Тому, оцінка порожнини матки та стану ендометрію є дуже важливим при обстеженні неплідних пацієнок із спайковим процесом, асоційованим із зовнішнім генітальним ендометріозом та/або невиношуванням вагітності.

При відновленні репродуктивної функції у пацієнок із спайковим процесом, асоційованим із зовнішнім генітальним ендометріозом на передопераційному етапі пріоритет повинен віддаватися оцінці факторів ризику розвитку спайкового процесу. В подальшому визначення критеріїв прогнозування розвитку спайкоутворення, своєчасна верифікація додаткових факторів неплідності при комплексному обстеженні та адекватне лікування дозволить удосконалити тактику ведення пацієнок зі спайковим процесом органів малого тазу, а також внутрішньоматковими синехіями.

#### Висновки

1. Своєчасна верифікація додаткових факторів неплідності при комплексному обстеженні та адекватне лікування дозволить удосконалити тактику ведення хворих із спайковим процесом, асоційованим із зовнішнім генітальним ендометріозом.
2. Підвищення активності незрілих дендритних клітин у базальному шарі (CD1a до  $34,2 \pm 1,2$  кл./мм<sup>2</sup>) гетеротопічного ендометрію свідчить про функціональну супресію місцевого імунітету.

3. З метою оцінки стану місцевого імунітету та особливостей функціонування антигенпрезентуючих клітин доцільно визначати вміст рецепторів дендритних клітин в біоптатах ендометріальних ектопій імуногістохімічним методом із використанням моноклональних антитіл до CD1a і CD23 та клітинного складу перитонеальної рідини.

#### Література

1. Гаспаров А.С. Тазовые перитонеальные спайки: этиология, патогенез, диагностика, профилактика / А.С. Гаспаров, Е.Д. Дубинская. – М.: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство», 2013. – 168 с.
2. American Fertility Society classifications of adnexal adhesions, distal tubal occlusion, tubal occlusion secondary to tubal ligation, tubal pregnancies, mullerian anomalies and intrauterine adhesions / Fertil Steril. 1988; 49: 944–955.
3. Запорожан В.М. Генетична схильність до ендометріозу: від теоретичних моделей до практичного генетичного моніторингу / В.М. Запорожан, О.В. Михайленко / / Одеський медичний журнал. – 2009. – № 2(112). – С. 46–48.
4. Адамян Л.В. Роль перитонеальных макрофагов в патогенезе генитального эндометриоза. / Л.В. Адамян, А.А. Осипова, М.М. Сонова // Современные технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний. – М., 2007. – с. 220–221.
5. Palucka K., Ueno H., Fay J., Banchereau J. Dendritic cells and immunity against cancer. J Intern Med 2011; 269(1): 64-73.
6. Dendritic cell populations in the eutopic and ectopic endometrium of women with endometriosis. / L. Schulke, M. Berbic, F. Manconi [et al.] // Hum Reprod. — 2009 – Vol. 24(7) – P. 1695-1703
7. Altered transcriptional regulation of cytokines, growth factors, and apoptotic proteins in the endometrium of infertile women with chronic endometritis. /C. Di Pietro, E. Cicinelli, M.R. Guglielmino[et al.] // Am J Reprod Immunol. – 2013/ — Vol.69, №5. – P.509-17.

#### References

1. Gasparov A. S. Pelvic peritoneal adnations: etiology, pathogenesis, diagnostics, prophylaxis / A. S. Gasparov, Ye. D. Dubinskaya. – Moscow: Medical

- informational agency, 2013. – 168 p.
2. American Fertility Society classifications of adnexal adhesions, distal tubal occlusion, tubal occlusion secondary to tubal ligation, tubal pregnancies, müllerian anomalies and intrauterine adhesions / *Fertil Steril*. 1988; 49: 944–955.
  3. Zaporozhan V. N. Genetical inclination to endometriosis: from theoretical models to practical genetical monitoring / V. N. Zaporozhan, O. V. Mikhaylenko // *Odessa medical journal*. – 2009. – № 2(112). – P. 46–48.
  4. Adamian L. V. Role of peritoneal macrophagocytes in the pathogenesis of genital endometriosis. / L. V. Adamian, A. A. Osipova, M. M. Sonova // *Modern technologies in diagnostics and treatment of gynecological diseases*. – Moscow, 2007. – P. 220–221.
  5. Palucka K., Ueno H., Fay J., Banchereau J. Dendritic cells and immunity against cancer. *J Intern Med* 2011; 269(1): 64–73.
  6. Dendritic cell populations in the eutopic and ectopic endometrium of women with endometriosis. / L. Schulke, M. Berbic, F. Manconi [et al.] // *Hum Reprod*. — 2009 – Vol. 24(7) – P. 1695–1703
  7. Altered transcriptional regulation of cytokines, growth factors, and apoptotic proteins in the endometrium of infertile women with chronic endometritis. /C. Di Pietro, E. Cicinelli, M.R. Guglielmino[et al.] // *Am J Reprod Immunol*. – 2013/ — Vol.69, №5. – P.509–17.

#### Резюме

### ОСОБЕННОСТИ МЕСТНОГО ИММУНИТЕТА У ЖЕНЩИН СО СПАЕЧНЫМ ПРОЦЕССОМ, АССОЦИИРОВАННЫМ С ЭНДОМЕТРИОЗОМ

Волянская А.Г., Степановичус О.Н.

Обследовано 235 больных со спаечным процессом, ассоциированным с наружным генитальным эндометриозом. При иммуногистохимическом исследовании было выявлено снижение активности зрелых дендритных клеток (до  $5,2 \pm 0,5$  кл./мм<sup>2</sup> CD23 в функциональном слое и до  $6,0 \pm 0,5$  кл./мм<sup>2</sup> в базальном слое) и повышение активности незрелых дендритных клеток в базальном слое (CD1a до  $34,2 \pm 1,2$  кл./мм<sup>2</sup>). Отличия между образцами по назван-

ным показателям были достоверными ( $p < 0,05$ ).

При восстановлении репродуктивной функции у пациенток со спаечным процессом, ассоциированным с эндометриозом на предоперационном этапе приоритет должен отдаваться оценке факторов риска развития спечного процесса. Своевременная диагностика дополнительных факторов бесплодия при комплексном обследовании позволит усовершенствовать тактику ведения бесплодных пациенток со спаечным процессом органов малого таза и в том числе с внутриматочными синехиями.

Функциональная супрессия местного иммунитета может быть фактором, который синжает репродуктивную функцию у больных со спаечным процессом, ассоциированным с эндометриозом.

**Ключевые слова:** спаечный процесс, эндометриоз, дендритные клетки.

#### Summary

### CHARACTERS OF LOCAL IMMUNITY IN WOMEN WITH ADHESIVE PROCESS ASSOCIATED WITH ENDOMETRIOSIS

Volynska A.G., Stepanovichus O.M.

In the article shows results of testing of 235 patients with the adhesive process associated with external genital endometriosis. Immunohistological analysis revealed decrease of the activity of the matured dendritic cells (to  $5,2 \pm 0,5$  CD23 cells per mm<sup>2</sup> in the functional layer,  $6,0 \pm 0,5$  CD 23 cells per mm<sup>2</sup> in the basal layer), and the increase of the activity of immature dendritic cells (to  $34,2 \pm 1,2$  cells per mm<sup>2</sup>), ( $p < 0,05$ ).

The mentioned results is the evidence of functional suppression of local immunity and can be a factor, that reduces a reproductive function for patients with the adhesive process associated with endometriosis.

**Keywords:** adhesive process, endometriosis, dendritic cages.

Впервые поступила в редакцию 05.05.2015 г. Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования