

А.Б. ОВСИЕНКО¹,
Е.В. ДОРОНИНА²,
В.В. ЯНЧЕНКО³

Государственный институт
курортологии и физиотерапии,
г. Пятигорск, Россия¹
Медицинский центр ЮНЕСКО
"ЮНОНА", г. Ессентуки, Россия²
НИКП "РЕСАН", г. Витебск,
Беларусь³

УДК 618.14-006.36/.19-08:615.371

ВАКЦИНОТЕРАПИЯ БОЛЬНЫХ МАСТОПАТИЯМИ, ЭНДОМЕТРИОЗОМ И МИОМАМИ МАТКИ

Больным с эндометриозом, миомой матки, мастопатиями при отсутствии эффекта от медикаментозной терапии проводилась вакцинация ксеногенной вакциной РЕСАН. Через месяц после вакцинации у всех женщин наблюдалось уменьшение узлов и тела матки. Наиболее благоприятные изменения наблюдались при более легком течении мастопатии - в случае её диффузных форм. В сравнении с миомой матки и миоматозными узлами очаги эндометриоза и кистозные образования яичников более легко поддаются регрессу после вакцинации.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: вакцина, лечение, эндометриоз, миома матки, мастопатии.

THE VACCINOTHERAPY OF PATIENTS WITH MASTOPATHY, ENDOMETRIOSIS AND MIOMA OF UTERUS

A. OVSIENKO¹, H. DORONINA², V. YANCHENKO³

The Government Institute of Health Resort and Physiotherapy, town Pyatigorsk, Russia¹

Medical Centre UNESCO "UNONA", town Essentuki, Russia²

Scientific Research Enterprise "RESAN", town Vitebsk, Belarus³

The patients with endometriosis, mioma of uterus and mastopathy why failed to have any positive results after a course of medicinal therapy, were treated with antitumor vaccine – RESAN. After a month of vaccination, in all of the women, a decrease in the sizes of nodules and the uterus body was observed. The better results were observed in case of the benign, diffuse forms of hiperplasia of the mammas. After the vaccination, the regression in the sizes of nodules were better observed in case of endometriosis and cystical forms of ovaries then in mioma of uterus and other forms of uteral nodules.

KEY WORDS: *vaccine, treatment, endometriosis, mioma of uterus, mastopathy.*

Наиболее распространенными гинекологическими заболеваниями на сегодняшний день являются гормональнозависимые патологии - эндометриоз, миома матки, мастопатии. Эндометриозом страдают около 10% женщин репродуктивного возраста [6], причем среди пациенток, страдающих бесплодием, эндометриоз обнаруживают в 30-40% случаев. Очаги эндометриоза обнаруживаются преимущественно на тазовой брюшине и яичниках с формированием эндометриом, которые представляют собой кистозные образования, содержащие "шоколадную" жидкость. Эндометриомы прогрессируют и инвазируются в зависимости от уровня эстрогенов и вызывают дисменорею, диспареунию, тазовые боли и бесплодие [3]. Проблема лечения данных заболеваний остается одной из наиболее сложных в гинекологии в связи с неясной этиологией, различной степенью выраженности процесса и недостаточными эффектами применяемой терапии. Методы иммунокоррекции при дисгормональных заболеваниях очень важны, но им уделяется недостаточное внимание. Восстановление иммунной реактивности и иммунокорректирующая терапия, требуют специальных подходов стимуляции системы иммунитета [1].

Слабовыраженный эндометриоз может встречаться у здоровых женщин, в отличие от эндометриоза, как заболевания, которое проявляется в форме глубоких пролиферативных процессов. Контроль за балансом между этими состояниями осуществляется со стороны системы иммунитета, распознающей определенные поверхностные антигены клеток ткани. Важную роль при этом играет относительное содержание на клеточной поверхности молекул клеточной адгезии различных классов. Локальное развитие эндометриом характеризуется высоким риском развития рецидивов и возможностью имплантации их клеток в удаленные от первичного очага места. Инвазия этих клеток в раз-

личные ткани указывает на то, что они имеют некоторые свойства, сходные с предраковыми образованиями, доброкачественными и злокачественными опухолями яичников и матки. Показано, что низкая гистологическая дифференцировка, высокий риск локальной инвазии и метастазов коррелируют с частотой повышенной экспрессии молекул клеточной адгезии – Е-кадгеринов [3-6]. Поскольку при доброкачественных опухолях матки и эндометриозе нарушен контроль за пролиферацией со стороны системы иммунитета, мы применили вакцину RESAN для лечения больных эндометриозом и миомами.

Цель работы. Апробация новой вакцины для лечения мастопатий, эндометриоза и миом матки.

Материалы и методы. Мы наблюдали 35 женщин, среди которых были 12 больных, страдающих генитальным эндометриозом - аденомиозом, позадишеечными формами эндометриоза, наружным генитальным эндометриозом, 13 больных - миомой матки, 10 больных - с сочетанными формами эндометриоза и миомы матки. Дисгормональные гиперплазии молочных желез имелись у всех 35 больных. Ранее больные получали различные лечебные комплексы, включающие гормонотерапию, курсы иммуномодуляторов, антиоксидантную терапию. Однако эффект от полученного медикаментозного лечения не был длительным, сроки ремиссии ограничивались 2-3 месяцами после окончания приема препаратов, причём улучшение касалось в основном клинической симптоматики (некоторое уменьшение болевого синдрома, незначительное улучшение общего состояния). В связи с кратковременным и недостаточно выраженным эффектом от предыдущей медикаментозной терапии мы производили пациенткам курс иммунотера-

нии ксеногенной вакциной, которая имитировала эндометриозные и миомные антигены. Применяли методики в соответствии с рекомендациями Научно-исследовательского коллективного предприятия "РЕСАН"[2]. Всем наблюдаемым больным инъекции вакцины производились внутрикожно, однократно.

Больные были обследованы до и после лечения. Болевой синдром оценивали в баллах по Mac Lavery : боли в области таза, не связанные с половым актом или менструацией (3 балла - интенсивные, резкие, почти постоянные, больные были вынуждены принимать анальгетики; 2 балла - умеренные, терпимые, заметный дискомфорт в течение большей части цикла; 1 балл - слабые, временами ощущение дискомфорта или боли перед менструацией), альгодисменорея (3 балла - сильная, заставляет больную оставаться в постели целый день или несколько дней; 2 балла - умеренная заставляет больную оставаться в постели несколько часов в день, временами - нетрудоспособность; 1 балл - слабая, с некоторым нарушением трудоспособности) и диспареуния (3 балла - настолько сильная, что вынуждает избегать сношений; 2 балла - умеренная, что вынуждает прервать сношение; 1 балл - имеется, но терпимая). Дисменорею также оценивали в баллах: 3 балла - кровомазание до менструации от 4-х до 7 дней; 2 балла - от 1 до 3 дней; 1 балл - периодически появляющиеся кровомазания до менструации. Выраженность менструаций: 3 балла - обильные, 2 балла - умеренные менструации, 1 балл - скудные менструации.

Проводили бимануальное исследование, УЗИ гениталий и молочных желез, маммографию. Исследование крови для определения уровней опухолевых маркеров (СЕА, СА-125, СА19-9, СА-15-3), антигенов гепатита В, титров антител к антигенам *Chlamydia trachomatis*, *Toxoplasma gondii*, *Mycobacterium tuberculosis* и гепатиту С проводили методом иммуноферментного анализа. Использовали фотометр STAT FAX 303 PLUS, автоматические дозаторы BIOHIT и реактивы фирм HOFFMANN-LA-ROCHE, HUMAN, BCM DIAGNOSTICS LLC, LABODIA-XEMA, ВЕКТОР-БЕСТ, в системе GLP.

Результаты и обсуждение

До лечения болевой синдром в 9 баллов был у 27 человек, страдающих генитальным эндометриозом и сочетанными формами эндометриоза и миомы матки. У 8 больных миомой матки болевой синдром не превышал 5 баллов. Дисменорея оценивалась 3 баллами у всех больных генитальным эндометриозом и сочетан-

ными формами эндометриоза и миомы матки, у пациенток с миомой матки (13 человек) дисменорея была 1 балл.

При бимануальном исследовании и УЗИ гениталий у всех пациенток в той или иной степени определялась неоднородность консистенции миометрия, перемежающиеся участки уплотнений и тестоватости в толще матки, увеличение размеров матки, в области перешейка отмечалась умеренно выраженная пастозность, резкая болезненность. При УЗИ гениталий у всех наблюдаемых 12 больных генитальным эндометриозом выявлены признаки аденомиоза матки 3 и 4 степени. У пациенток с сочетанными формами эндометриоза и миомы матки определялись на фоне неоднородной мозаичной структуры интерстициальные, субсерозные и субмукозные (у 5 больных) узлы диаметром от 22 до 33 мм, дающие акустическую дорожку. Размеры матки во всех наблюдениях были увеличены до 9-16 недель.

При УЗИ молочных желез у всех пациенток обнаруживались изменения, характерные для диффузной (23 больных) и фиброкистозной (12 человек) мастопатии. Данные УЗИ молочных желез совпадали с данными маммографии.

Показатели опухолевых маркеров были повышены до лечения у всех пациенток, но не превышали границ доброкачественности. Средние значения СА-125 в целом в группе составили $44,7 \pm 1,34$ МЕ/мл, СА-19-9 $28,9 \pm 1,5$ Ед/мл, СА-15-3 $53,2 \pm 4,3$ Ед/мл, СЕА $1,29 \pm 0,38$ нг/мл.

По наличию инфекции наблюдаемые больные распределились следующим образом: носительство гепатитов В и С - 27 человек (из 35), *Chlamydia trachomatis* - 18, *Toxoplasma gondii* - 12, *Mycobacterium tuberculosis* - 6 пациенток. Важно, что клиническое состояние больных и уровни антител, маркеров данных инфекций, указывали на хроническую персистенцию инфекции и отсутствие обострений. Наличие этой инфекции влияло на самочувствие ряда больных после вакцинации.

В течение 7-10 дней после вакцинации 30 больных беспокоили слабость, у больных хламидиозом отмечались боли в суставах. Тошнота и незначительное ухудшение общего состояния на фоне вакцинации наблюдалась у носителей хронических вирусных гепатитов. Носители туберкулезной и токсоплазменной инфекции практически не имели клинических признаков обострений, за исключением 2 пациенток, у которых в течение 1-1,5 месяцев после вакцинации мы наблюдали вялотекущее обострение хронического бронхита. Затем состояние больных стабилизировалось и никаких побочных явлений в течение последующих 3-4 недель

пациентки не отмечали. В сыворотке крови выявлена тенденция к росту титров антител к указанным инфекциям с последующим снижением в течение 1,5 - 2-х месяцев до первоначального уровня.

Через 1 месяц после проведенной вакцинации были повторно обследованы все больные. При бимануальном исследовании у пациенток, страдающих эндометриозом, значительно уменьшились размеры матки, консистенция миометрия чаще была однородной или с небольшими участками уплотнений. При наличии миомы матки с узлами различных размеров наблюдалось уменьшение узлов и тела матки. При генитальном эндометриозе все благоприятные сдвиги были выражены ещё значительно. У всех наблюдаемых больных эндометриозом УЗИ гениталий выявило уменьшение размеров матки и очагов генитального эндометриоза, у пациенток с сочетанными формами эндометриоза и миомы матки определялось уменьшение размеров интерстициальных, субсерозных и субмукозных узлов диаметром от 16 до 26 мм. Размеры матки во всех наблюдениях уменьшились до 5-11 недель (Рис.1).

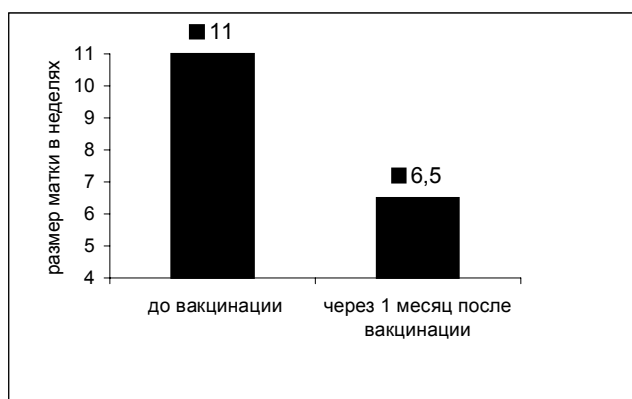


РИС.1. Изменение средних размеров матки у больных с эндометриозом.

У 7-ми пациенток наблюдалась полная нормализация данного показателя, у этих же пациенток при УЗИ подтверждено полное исчезновение миоматозных узлов. У 2-х пациенток, имевших кистозные образования яичников мы наблюдали их полное исчезновение (размеры рассосавшихся кист составили от 14,5 см³ до 26,4 см³).

При УЗИ молочных желез у всех пациенток с диффузной мастопатией, уже через один месяц после введения вакцины никаких патологических изменений тканей молочной железы не определялось. При фиброзно-кистозной форме мастопатии очаги кистозных изменений уменьшились в размерах на 1,5-3 мм. Данные УЗИ молочных желез совпадали с показателями маммографии.

Болевой синдром у 22 человек, страдающих генитальным эндометриозом и сочетанными формами эндометриоза и миомы матки снизился до 5-7 баллов. У 12 больных миомой матки болевой синдром составил 0 баллов (Рис.2).

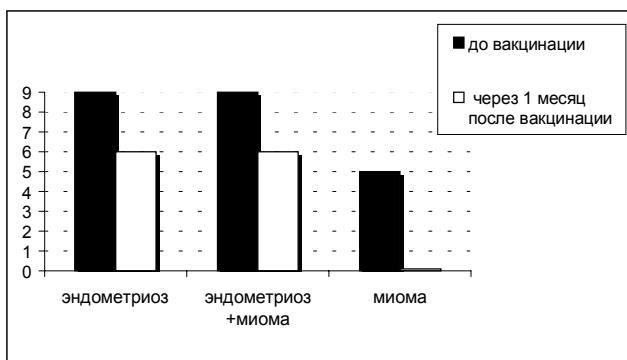


РИС.2. Выраженность болевого синдрома, в баллах.

После вакцинации дисменорея оценивалась 1 баллом у всех больных эндометриозом и сочетанными формами эндометриоза и миомы матки, у пациенток с миомой матки (13 человек) дисменорея была 0 баллов (Рис.3).

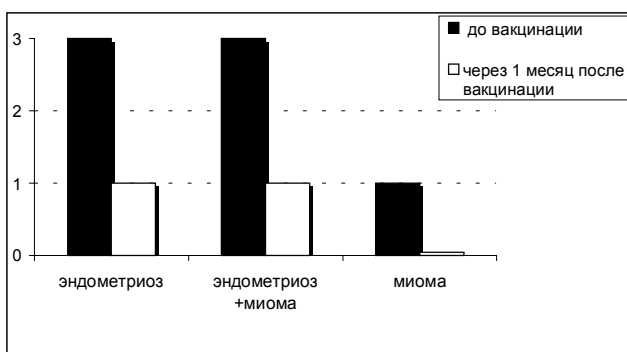


РИС.3. Дисменорея, в баллах.

Ни в одном из случаев мы не наблюдали клинического ухудшения. Больные отмечали уменьшение отеков, исчезновение болевых ощущений в области эстрогензависимых органов, общее улучшение самочувствия, повышение настроения.

Изменение уровней опухолевых маркеров было различным в зависимости от вида маркера (Рис.4).

Так, уровни СА-19-9 после вакцинации повышались в среднем на 23% (P<0,05) от первоначального уровня в течение месяца, через 2 месяца они были меньше первоначального на 15%. Уровни СА-125 в среднем равномерно снижались до 25% (P<0,05) от исходного. У одной пациентки мы наблюдали повышение уровня СА-125 на 14% от исходного уровня в течение первого месяца после вакцинации с последующим снижением на 25% ниже исходного через 2 месяца от момента вакцинации (пациентка отличалась от

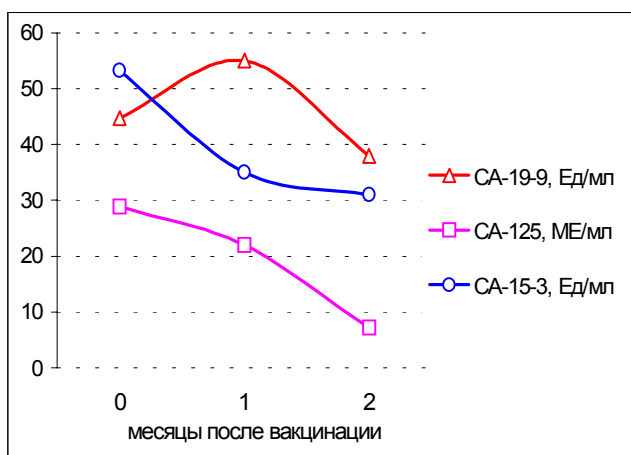


Рис.4. Снижение уровней опухолевых маркеров после вакцинации

остальных более глубоким расположением миоматозного узла в матке). Уровни СА-15-3 снижались на 38% ($P < 0,05$) от первоначального уровня уже в течение первого месяца после вакцинации. Средние значения СА-15-3 через 2 месяца после вакцинации составили 31,0 Ед/мл ($P < 0,05$). Нам не удалось выявить сколько-нибудь значимых колебаний уровней СЕА после вакцинации. В целом изменения этих показателей указывают на положительную динамику и эффективность данной иммунотерапии.

Таким образом, при сопоставлении полученных результатов выявлено, что применение вакцины РЕСАН вызывает значительное улучшение состояния больных

и показателей объективного исследования у всех наблюдаемых пациенток. Наиболее благоприятные изменения наблюдались при более легком течении мастопатии - в случае диффузных форм доброкачественных гиперпластических процессов молочных желез. В сравнении с миомой матки и миоматозными узлами очаги эндометриоза и кистозные образования яичников более легко поддаются регрессу после вакцинации.

Вакцинация не оказывает значительного влияния на противоинфекционный иммунитет больных. Но мы рекомендуем обязательное обследование больных перед вакцинацией на наличие хламидийной, туберкулезной инфекций, а также на носительство вирусных гепатитов В и С. В случае обнаружения высоких титров антител к указанным инфекциям необходимо провести предварительную санацию организма (антибиотиками, интерферонами, интерлейкинами) с последующей вакцинацией.

Заключение.

Иммунотерапия эндометриоза и миомы матки ксеногенной вакциной РЕСАН приводит к уменьшению узлов и тела матки. Наиболее благоприятные изменения наблюдаются при более легком течении мастопатии - в диффузной форме. В сравнении с миомой матки и миоматозными узлами очаги эндометриоза и кистозные образования яичников лучше поддаются регрессу после вакцинации.

Литература

1. Новиков Д.К., Новикова В.И., Деркач Ю.Н., Новиков П.Д. Основы иммунокоррекции. Витебск, 1998, с.106.
2. Янченко В.В., Янченко А.В., Янченко Л.К. Имитаторы опухолевых антигенов. Патентный комитет РБ, заявка №970547/из, 1997.
3. Gaetje R, Kuteian S., Herrmann G. Invasiveness of endometriotic cells *in vivo*. // Lancet, 1995, V346, P1463-1464.
4. Gamallo C., Palacios J., Suarez A. Correlation of E-cadherin expression with differentiation grade and histological type in breast carcinoma. // Am. J. Pathol., 1993, V142, P987-993.
5. Inoue M., Ogawa F., Miyata M. Expression of E-cadherin in normal, benign, and malignant tissues of female genital organs. // Am. J. Clin. Pathol., 1992, V98, P76-80.
6. Jimbo H., Hitomi Y., Yoshikawa F. Evidence for monoclonal expansion of epithelial cells in ovarian endometrial cyst. // Am. J. Pathol., 1997, V150, P1173-1178.