

ВЛИЯНИЕ СЕЛЕКТИВНОЙ ИММУНОТЕРАПИИ НА ЧАСТОТУ РЕЦИДИВОВ СПАЕЧНОГО ПРОЦЕССА МАЛОГО ТАЗА ПРИ НАРУЖНОМ ГЕНИТАЛЬНОМ ЭНДОМЕТРИОЗЕ

Р. В. Павлов¹, А. Р. Пыдра², В. А. Аксененко²

¹ Астраханская государственная медицинская академия

² Ставропольский государственный медицинский университет

В контексте демографической ситуации, сложившейся в нашей стране, бесплодие является одной из наиболее актуальных проблем современной гинекологии. По имеющимся литературным данным, ведущее место в структуре причин женского бесплодия составляет трубно-перитонеальный фактор, связанный с нарушением проходимости маточных труб. Основными причинами, ведущими к развитию спаечного процесса малого таза и непроходимости маточных труб, являются воспалительные заболевания женских половых органов и наружный генитальный эндометриоз (НГЭ). Согласно литературным данным, наличие спаечно-рубцового процесса в области малого таза, ведущего в 25 % случаев к трубно-перитонеальному бесплодию, выявляется практически у 60 % больных НГЭ [1, 5].

Общепринятым методом лечения трубно-перитонеального бесплодия, в том числе при НГЭ, является хирургическое разъединение спаек и восстановление проходимости маточных труб с последующим назначением противовоспалительного и физиотерапевтического лечения. Однако хирургическое вмешательство само по себе является фактором возникновения спаечного процесса в малом таза, увеличивающим риск рецидива трубно-перитонеального бесплодия. По данным литературы, наличие спаечного процесса выявляется у 90 % пациентов после хирургических вмешательств на органах брюшной полости и у 55–100 % пациенток после гинекологических операций [3].

Роль иммунной системы в патогенезе НГЭ и процессе спайкообразования в настоящее время не вызывает сомнения, однако исследования, посвященные применению иммуномодулирующих препаратов в профилактике рецидивов спаечного процесса после хирургического вмешательства, носят единичный характер [2, 4, 6, 7, 8, 9].

Цель исследования – изучить влияние селективной иммунотерапии на частоту рецидивов спаечного процесса малого таза после хирургического лечения НГЭ.

Павлов Роман Владимирович,
доктор медицинских наук, доцент кафедры акушерства
и гинекологии с курсом последипломного образования
Астраханской государственной медицинской академии;
тел.: 89885900311; e-mail: gwpravlov@mail.ru

Пыдра Антс Рейнович,
ассистент кафедры акушерства и гинекологии
Ставропольского государственного медицинского университета;
тел.: 89187483896

Аксененко Виктор Алексеевич,
доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой акушерства и гинекологии
Ставропольского государственного медицинского университета;
тел.: 716536

Материал и методы. Под нашим наблюдением находилось 50 больных со спаечным процессом малого таза, ассоциированным с НГЭ. Средний возраст составлял 29,2±0,7 лет. Основными жалобами больных НГЭ с сопутствующим спаечным процессом малого таза были бесплодие (38 (76,0 %) больных) и болевой синдром (46 (92,0 %) пациенток). Нарушения менструального цикла наблюдались у 28 (56,0 %) больных, из них на меноррагии предъявляли жалобы 26 (34,2 %) больных и мажущие кровянистые выделения до и после менструации – 26 (34,2 %) пациенток.

У всех пациенток диагноз был верифицирован во время лечебно-диагностической лапароскопии. Все женщины были сопоставимы по возрасту, анамнезу, гинекологической и экстрагенитальной патологии, степени распространения НГЭ и спаечного процесса малого таза. Обязательным условием включения пациенток в группу исследования являлось хирургическое удаление очагов НГЭ, разъединение спаек малого таза и восстановление проходимости маточных труб. Дальнейшее наблюдение за больными осуществляли в течение 12 месяцев. Спустя указанный период времени после завершения лечения всем небеременным пациенткам выполняли диагностическую лапароскопию, во время которой исключался рецидив НГЭ и спаечного процесса малого таза. В зависимости от характера проводимой терапии в послеоперационном периоде больные были разделены на две группы:

I группа (основная) – 24 больных со спаечным процессом малого таза, которым после хирургического удаления очагов НГЭ в брюшную полость вводился генно-инженерный аналог ИЛ-2 «Ронколейкин» («Биотех», Россия) в количестве 500 000 ЕД 3-кратно с интервалом в 1 день (курс лечения 5 дней, суммарная доза препарата 1 500 000 ЕД). В последующем эти пациентки получали агонист ГнРГ «Бусерелин-депо» (ЗАО «Фарм-Синтез», Россия), каждые 28 дней по 3,75 мг внутримышечно, в течение 6 месяцев.

II группа (сравнения) – 26 больных со спаечным процессом малого таза, получавших в послеоперационном периоде противорецидивную терапию НГЭ «Бусерелином-депо» в течение 6 месяцев.

Контрольную группу составили 30 женщин репродуктивного возраста, без гинекологической патологии, с двухфазным менструальным циклом, госпитализированных для выполнения хирургической стерилизации.

Иммунологическое обследование до начала лечения и через 1 месяц после операции выполняли у 41 больной и включало: изучение относительного и абсолютного состава основных субпопуляций иммунокомпетентных клеток в периферической крови (ПК) (CD3, CD4, CD8, CD16, CD19, CD25-лимфоциты) путем иммунофенотипирования мембранных анти-

генов с использованием моноклональных антител фирмы Caltag Laboratories (США), на проточном цитометре «Bio Rad Brute-HS» (США). Изучение продукции интерлейкинов (ИЛ) (ИЛ1 β , ИЛ2, ИЛ4, ИЛ6, ИЛ8), фактора некроза опухоли- α (ФНО α) и интерферона- γ (ИФН γ) изолированными мононуклеарными клетками (МНК) ПК в смешанной 24-часовой культуре клеток in vitro проводили методом иммуноферментного анализа на планшетном фотометре iEMS-Reader (Labsystems, Финляндия, Thermo Fisher Scientific Inc) с использованием наборов «ИФА – БЕСТ» («Вектор-Бест», Россия) и моноклональных антител «Протеиновый контур» (Россия), согласно прилагаемым инструкциям.

Клинический эффект от проводимой терапии оценивали в течение 12 месяцев после завершения лечения по частоте возврата болевого синдрома, нарушений менструальной функции и наступления беременности у больных с трубно-перитонеальным бесплодием. Окончательно рецидив спаечного процесса исключали при выполнении повторной диагностической лапароскопии через 12 месяцев после завершения лечения.

Статистический анализ полученных результатов проводили на персональном компьютере с применением пакета статистических программ «Primer of Biostatistics» (Biostat). Для исследуемых количе-

ственных показателей определяли среднее значение и стандартную ошибку среднего, для исследуемых качественных параметров вычисляли относительное значение. Сравнительный анализ проводили с помощью t-критерия Стьюдента. Достоверность полученных результатов определяли в соответствии с общепринятым в медицине значением $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. При анализе полученных во время лапароскопии данных было установлено, что у 21 (42,0 %) больной был выявлен спаечный процесс малого таза средней-тяжелой степени, у 29 (58,0 %) больных – умеренной степени тяжести (по классификации J. Hulka и Американского общества фертильности, 1998). Двухсторонняя непроходимость маточных труб была диагностирована у 26 (52,0 %) больных, односторонняя – у 24 (48,0 %) больных. У 20 (40,0 %) пациенток была установлена II степень распространения НГЭ, у 30 (60,0 %) пациенток – III степень (в соответствии с классификацией Американского общества фертильности, 1998).

До начала лечения у всех больных спаечным процессом малого таза, ассоциированным с НГЭ, была выявлена иммунная дисфункция, которая характеризовалась увеличением в ПК количества моноцитов и продукции ими ФНО α , ИЛ6 и ИЛ8 (табл. 1), при одновременном снижении количества CD3, CD4, CD16, CD25-лимфоцитов и продукции ими ИФН γ (табл. 2).

Таблица 1

Субпопуляционный состав иммунокомпетентных клеток периферической крови больных спаечным процессом малого таза до и после завершения лечения

Показатель	Здоровые женщины (n=30)	Больные до лечения (n=41)	После лечения	
			Основная группа (n=20)	Группа сравнения (n=21)
Моноциты, %	2,40 $\pm$ 0,23	4,29 $\pm$ 0,15	3,25 $\pm$ 0,19	4,05 $\pm$ 0,17
Достоверность отличий *	P1-2=0,001 P1-3=0,011 P1-4=0,001	P2-3=0,001 P2-4=0,326	P3-4=0,003	
CD3, %	63,70 $\pm$ 1,05	45,65 $\pm$ 1,97	62,95 $\pm$ 1,75	51,10 $\pm$ 1,55
Достоверность отличий *	P1-2=0,001 P1-3=0,698 P1-4=0,001	P2-3=0,001 P2-4=0,140	P3-4=0,001	
CD4, %	38,40 $\pm$ 0,75	27,83 $\pm$ 0,88	40,95 $\pm$ 0,96	32,62 $\pm$ 0,89
Достоверность отличий *	P1-2=0,001 P1-3=0,040 P1-4=0,001	P2-3=0,001 P2-4=0,001	P3-4=0,001	
CD8, %	29,27 $\pm$ 0,66	21,25 $\pm$ 1,12	27,85 $\pm$ 0,87	21,38 $\pm$ 0,96
Достоверность отличий *	P1-2=0,001 P1-3=0,193 P1-4=0,001	P2-3=0,001 P2-4=0,940	P3-4=0,001	
CD16, %	15,23 $\pm$ 0,50	10,83 $\pm$ 0,76	22,45 $\pm$ 0,87	12,14 $\pm$ 0,73
Достоверность отличий *	P1-2=0,001 P1-3=0,001 P1-4=0,001	P2-3=0,001 P2-4=0,274	P3-4=0,001	
CD19, %	17,87 $\pm$ 0,79	17,29 $\pm$ 0,94	17,10 $\pm$ 1,02	18,43 $\pm$ 1,10
Достоверность отличий *	P1-2=0,655 P1-3=0,549 P1-4=0,673	P2-3=0,901 P2-4=0,460	P3-4=0,382	
CD25, %	7,13 $\pm$ 0,27	4,94 $\pm$ 0,43	12,35 $\pm$ 0,72	5,62 $\pm$ 0,49
Достоверность отличий *	P1-2=0,001 P1-3=0,001 P1-4=0,006	P2-3=0,001 P2-4=0,333	P3-4=0,001	

* t-критерий Стьюдента, различия между группами достоверны при $p < 0,05$.

**Продукция цитокинов иммунокомпетентными клетками периферической крови
больных спаечным процессом малого таза до и после завершения лечения**

Показатель	Здоровые (n=30)	Больные до лечения (n=41)	После лечения	
			Основная группа (n=20)	Группа сравнения (n=21)
ИЛ1β, пкг/мл	130,1±6,91	153,60±8,64	261,50±11,72	157,30±8,13
Достоверность отличий *	P1-2=0,049 P1-3=0,001 P1-4=0,014	P2-3=0,001 P2-4=0,784	P3-4=0,001	
ФНОα, пкг/мл	156,2±9,12	210,50±12,9	167,00±8,63	204,00±9,73
Достоверность отличий *	P1-2=0,002 P1-3=0,418 P1-4=0,001	P2-3=0,029 P2-4=0,738	P3-4=0,007	
ИФНγ, пкг/мл	65,07±4,08	34,75±4,21	228,60±8,91	53,29±3,02
Достоверность отличий *	P1-2=0,001 P1-3=0,001 P1-4=0,037	P2-3=0,001 P2-4=0,005	P3-4=0,001	
ИЛ2, пкг/мл	43,46±3,13	46,63±3,57	179,30±9,13	49,91±3,37
Достоверность отличий *	P1-2=0,525 P1-3=0,001 P1-4=0,175	P2-3=0,001 P2-4=0,557	P3-4=0,001	
ИЛ4, пкг/мл	26,20±2,09	26,14±2,53	23,47±1,96	28,48±2,44
Достоверность отличий *	P1-2=0,986 P1-3=0,374 P1-4=0,483	P2-3=0,494 P2-4=0,556	P3-4=0,120	
ИЛ6, пкг/мл	3404±30,9	5326,0±158,0	3984,00±118,5	5476,00±170,0
Достоверность отличий *	P1-2=0,001 P1-3=0,001 P1-4=0,001	P2-3=0,001 P2-4=0,555	P3-4=0,001	
ИЛ8, пкг/мл	1285,0±37,4	6291,0±201,5	2033,0±81,9	5967,00±169,3
Достоверность отличий *	P1-2=0,001 P1-3=0,001 P1-4=0,001	P2-3=0,001 P2-4=0,296	P3-4=0,001	

* t-критерий Стьюдента, различия между группами достоверны при p<0,05.

Через 1 месяц после завершения лечения в ПК женщин, получавших «Ронклеин», отмечалось повышение количества CD4, CD16, CD25-лимфоцитов, а также продукции мононуклеарными клетками ПК ИЛ1β, ИЛ2 и ИФНγ, по сравнению с пациентками группы сравнения и здоровыми женщинами.

В отличие от здоровых женщин и пациенток, получавших «Ронколейкин», у больных со спаечным процессом малого таза, получавших в качестве противорецидивной терапии НГЭ агонисты ГнРг, сохранялась иммунная дисфункция, выявленная до начала лечения.

При определении частоты возврата клинических проявлений заболевания было установлено, что через 12 месяцев после завершения лечения болевой синдром в группе пациенток, получавших «Ронколейкин», наблюдался у 4 (16,7 %) женщин, а в группе пациенток, не получавших селективную иммунотерапию, – у 8 (30,8 %) женщин. Нарушения менструальной функции были зарегистрированы у 3 (12,5 %) больных, получавших «Ронколейкин», и у 2 больных (7,7 %), не получавших иммунотерапию. По окончании 12 месяцев наблюдения беременность наступила у 12 (63,2 %) больных с бес-

плодием, получавших «Ронколейкин», и у 7 (35,0 %) больных с бесплодием, не получавших иммунотерапию.

Через 12 месяцев после завершения лечения у всех небеременных женщин была выполнена контрольная лапароскопия (15 больных, получавших «Ронколейкин», и 21 пациентка, получавшая «Бусерелин-депо»). При этом очаги эндометриоза на брюшине малого таза или яичниках были обнаружены у 7 (29,2 %) больных, получавших «Ронколейкин», и у 9 (34,6 %) женщин, не получавших иммунотерапию.

Наличие спаечного процесса было выявлено у 3 (12,5 %) больных, получавших «Ронколейкин», и у 8 (30,8 %) пациенток группы сравнения. Непроходимость одной маточной трубы была зарегистрирована у 2 (8,3 %) больных, получавших «Ронколейкин», и у 3 (11,5 %) пациенток группы сравнения. Двухсторонняя непроходимость маточных труб наблюдалась у 4 (15,4 %) больных группы сравнения и ни у одной из женщин, получавших «Ронколейкин».

Заключение. Согласно полученным результатам, у больных со спаечным процессом малого таза, ассоциированным с НГЭ, наблюдается им-

мунная дисфункция, характеризующаяся увеличением количества моноцитов в ПК с продукцией ими ФНО α , ИЛ6 и ИЛ8, а также снижением количества CD3, CD4, CD16, CD25-лимфоцитов и продукции ими ИФН γ . На фоне проводимой селективной иммунотерапии у больных со спаечным процессом малого таза отмечается увеличение активности Т-клеточного иммунного ответа и нормализация патологической активности макрофагов, что указывает на иммунорегуляторное действие «Ронколейкина» в отношении именно тех звеньев иммунной системы, активность которых была нарушена при спаечном процессе малого таза, ассоциированном с НГЭ.

Использование селективной иммунотерапии «Ронколейкином» в послеоперационном периоде у больных спаечным процессом малого таза по предлагаемой схеме позволяет снизить частоту возврата болевого синдрома в 2 раза, частоту рецидивов спаечного процесса малого таза в 2,5 раза и увеличить восстановление репродуктивной функции в 2 раза.

Литература

1. Адамян, Л. В. Минимально инвазивная хирургия в гинекологической практике / Л. В. Адамян // *Акушерство и гинекология*. – 2006. – Приложение. – С. 11–17.
2. Анцупова, В. С. Эффективность локальной иммунотерапии в комплексном лечении спаечных процессов органов малого таза : дис. ... канд. мед. наук / Анцупова В. С. – Орел, 2006. – 147 с.
3. Головкина, Н. В. Диагностика и прогнозирование спаечного процесса у пациенток с чревосечениями в анамнезе перед лапароскопией : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Головкина Н. В. – М., 2005. – 30 с.
4. Махмудова, Г. М. Роль некоторых факторов перитонеальной жидкости в патогенезе эндометриоза / Г. М. Махмудова, А. В. Попов // *Российский вестник акушерства-гинекологии*. – 2004. – № 2. – С. 27–30.
5. Савицкий, Г. А. Перитонеальный эндометриоз и бесплодие (клинико-морфологические исследования) / Г. А. Савицкий, С. М. Горбушин. – СПб. : Элби, 2002. – 170 с.
6. Корсак, В. С. Эндометриоз и ВРТ (обзор литературы) / В. С. Корсак, О. Е. Васильева, Э. В. Исакова // *Проблемы репродукции*. – 2006. – № 3. – С. 41–46.
7. Cheong, Y. C. The concentration of adhesions and peritoneal fluid cytokine concentrations: a pilot study / Y. C. Cheong, S. M. Laird, J. B. Shelton // *Human Reproductive*. – 2002. – № 17. – P. 1039–1045.
8. Pizzo, A. Behaviour of cytokine levels in serum and peritoneal fluid of women with endometriosis / A. Pizzo, F. M. Salmeri, F. V. Ardita [et al.] // *Gynecol. Obstet. Invest.* – 2002. – Vol. 54, № 2. – P. 82–87.
9. Wu, M. Y. The role of cytokines in endometriosis / M. Y. Wu, H. N. Ho // *Am. J. Reprod. Immunol.* – 2003. – Vol. 49, № 5. – P. 285–296.

ВЛИЯНИЕ СЕЛЕКТИВНОЙ ИММУНОТЕРАПИИ НА ЧАСТОТУ РЕЦИДИВОВ СПАЕЧНОГО ПРОЦЕССА МАЛОГО ТАЗА ПРИ НАРУЖНОМ ГЕНИТАЛЬНОМ ЭНДОМЕТРИОЗЕ

Р. В. ПАВЛОВ, А. Р. ПЫДРА,
В. А. АКСЕНЕНКО

Изучены субпопуляционный состав и цитокин-продуцирующая активность иммунокомпетентных клеток периферической крови 41 больного наружным генитальным эндометриозом со спаечным процессом малого таза до начала и после завершения терапии «Ронколейкином», а также частота рецидивов спаечного процесса у 50 больных наружным генитальным эндометриозом после оперативного лечения. У больных спаечным процессом малого таза на фоне послеоперационной терапии «Ронколейкином» наблюдали повышение количества CD4, CD16, CD25-лимфоцитов, а также продукции мононуклеарными клетками крови ИЛ1 β , ИЛ2 и ИФН γ . Использование «Ронколейкина» в послеоперационном периоде позволило снизить частоту рецидивов спаечного процесса у больных наружным эндометриозом в 2,5 раза. Предлагаемая схема профилактики рецидивов спаечного процесса малого таза у больных эндометриозом позволяет снизить частоту их возникновения более чем в 2 раза.

Ключевые слова: эндометриоз, спаечный процесс, иммунология

EFFECT OF SELECTIVE IMMUNOTHERAPY ON RECURRENCE RATE OF SMALL PELVIS ADHESIVE PROCESS CAUSED BY EXTERNAL GENITAL ENDOMETRIOSIS

PAVLOV R. V., PYDRA A. R.,
AKSENENKO V. A.

In order to study the effect of selective immunotherapy on recurrence of pelvic adhesions after surgery for external genital endometriosis we evaluated subpopulations and cytokines production of immunocompetent cells in peripheral blood of 41 patients with external genital endometriosis with pelvic adhesive process before and after completion of «Roncoleukin» therapy, and the frequency of recurrence of adhesions in 50 patients with external genital endometriosis after surgical treatment. According to the results obtained in patients with pelvic adhesive process treated by «Roncoleukin» we observed an increase in the number of CD4, CD16, CD25-lymphocytes, as well as increase in the production of blood mononuclear cells IL1 β , IL2, and IFN γ . The use of «Roncoleukin» in the postoperative period reduced the relapse rate in patients with adhesions and external endometriosis by 2.5 times. Thus, the proposed scheme for the prevention of recurrence of adhesions in patients with pelvic endometriosis can reduce the frequency of their occurrence more than 2 times.

Key words: endometriosis, adhesions, immunology