

жиме с длительностью импульса — 0,5 с, интервалом между импульсами — 0,5 с. Облучение начиналось через 1,5–2 часа от окончания внутривенного введения ФС. Процесс накопления ФС в тканях и степень выцветания флуорофора в ходе облучения при ФДТ контролировали путем количественной оценки интенсивности красной флуоресценции с помощью мультиспектрального флуоресцентного видеоскопоскопа LuxCol-S/R, что определяло длительность облучения. Наряду с бинокулярным наблюдением объекта в отраженном белом свете, прибор обеспечивал также его наблюдение на экране монитора как в обычном белом свете, так и в свете флуоресценции при различных длинах волн возбуждения — 360 нм, 390 нм. Наблюдение за объектом в свете флуоресценции позволило прицельно облучать зоны с наибольшей концентрацией ФС, а постоянная оценка интенсивности флуоресценции способствовала прекращению облучения в нужное время, когда флуорофор ФС полностью обесцвечивался, что свидетельствовало о его распаде и бесполезности дальнейшего освещения.

Результаты и выводы

Продолжительность ФДТ составила от 1,5 до 13 минут и определялась динамикой флуоресцен-

ции. Полная эпителизация в послеоперационном периоде достигалась в течение 4–6 недель. При контрольном обследовании через 1–6–12–18 месяцев после ФДТ клинический эффект получен у всех пациенток, рецидив заболевания за время наблюдения не отмечен ни в одном из случаев. Полученный положительный опыт применения методик флуоресцентной диагностики и фотодинамической терапии позволяет рассматривать их как перспективные и эффективные для данной группы пациенток, но, несомненно, требует дальнейшего наблюдения за отдаленными результатами.

Мониторинг процесса накопления и фотовыцветания ФС в ходе ФДТ позволил прицельно облучать зоны с наибольшей яркостью флуоресценции и прекращать облучение в момент полного обесцвечивания флуорофора ФС вследствие его полного распада. Таким образом, был реализован принцип лазерной хирургии «облучаю то, что вижу, и вижу то, что облучаю». Такой подход, новый для современной медицины, может рассматриваться как вариант тераностики (терапия + диагностика, термин предложен применительно к лекарственным препаратам, которые являются одновременно и терапевтическим агентом и средством ранней диагностики) и называться фотодинамической тераностикой.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЦИТОКИНОТЕРАПИИ В КОМБИНИРОВАННОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С ГЛУБОКИМ ИНФИЛЬТРАТИВНЫМ ЭНДОМЕТРИОЗОМ

© Д.З. Цицкарава, М.И. Ярмолинская, С.А. Сельков

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург

Введение

Среди женщин репродуктивного возраста одним из самых распространенных гинекологических заболеваний является наружный генитальный эндометриоз (НГЭ), который характеризуется разрастанием ткани, сходной с эндометрием, за пределами её обычной локализации. Клиническими проявлениями этого заболевания являются: синдром хронических тазовых болей, который отмечается у 78–94% пациенток, бесплодие, наблюдающееся у 50% больных [1], и самопроизвольное прерывание беременности, преимущественно в I триместре, частота которого находится в пределах от 10 до 50% [2].

В связи с большой социальной значимостью наружного генитального эндометриоза ученые и клиницисты ищут новые способы его лечения на основании изучения патогенеза заболевания. Согласно данным литературы, на сегодняшний день актуальным является выделение отдельных форм эндометриоза, а именно: поверхностного, эндометриоза яичников, аденомиоза и глубокого

инфильтративного эндометриоза (ГИЭ), который характеризуется глубиной инвазии в окружающие ткани и органы более 5 мм.

В основе патогенеза глубокого инфильтративного эндометриоза лежит хроническая воспалительная реакция, связанная с дисбалансом про- и противовоспалительных цитокинов, хемокинов, факторов роста, которая развивается в области малого таза. С другой стороны, имеются иммунологические нарушения и на системном уровне, которые характеризуются, в частности, снижением цитотоксической активности натуральных киллерных клеток (НК-клеток) в периферической крови [3]. Известно, что НК-клетки являются первичными эффекторами, призванными в случае с глубоким инфильтративным эндометриозом элиминировать эктопический эндометрий из полости малого таза. Сниженная цитотоксическая активность НК-клеток сопровождается ростом инфильтрата, прогрессированием спаечной болезни и в конечном счете приводит к рецидивирующему характеру заболевания.

Большинство современных схем терапии НГЭ не обладают направленным иммуномодулирующим действием. В связи с этим одним из перспективных направлений является включение рекомбинантного ИЛ-2 в комбинированную терапию глубокого инфильтративного эндометриоза.

Цель работы: разработать показания к назначению и критерии оценки эффективности иммуномодулирующей терапии рекомбинантным ИЛ-2 при лечении глубокого инфильтративного эндометриоза.

Материалы и методы

В ФГБНУ «НИИ АГиР им Д.О. Отта» в отделении оперативной гинекологии с операционным блоком и отделении гинекологической эндокринологии в период с 2014 по 2016 год было обследовано и пролечено 103 женщины с ГИЭ. Данный диагноз был верифицирован интраоперационно при проведении лапароскопии и подтверждён результатами гистологического исследования. В зависимости от схем терапии, проводимых в послеоперационном периоде, все больные были разделены на 4 группы. 1-ю группу составили пациентки, получавшие в послеоперационном периоде внутримышечные инъекции аГнРГ в дозе 3,75 мг раз в 28 дней, в течение полугода (n-20), во вторую группу вошли больные, которые в послеоперационном периоде применяли диеногест в дозе 2 мг 1 раз в день ежедневно в течение 6 месяцев (n-20). 3-ю группу составили больные, которые на фоне терапии аГнРГ получали иммуномодулирующую терапию человеческим рекомбинантным ИЛ-2 (ронколейкин), в 4-ю группу вошли больные, получавшие сочетание диеногеста 2 мг и рекомбинантного ИЛ-2. Иммуномодулирующая терапия начиналась интраоперационно, в конце хирургического приема в полость малого таза вводилось 500 000 МЕ ронколейкина, в последующем раннем послеоперационном периоде продолжалась внутривенная инфузия данного препарата через каждые 48 часов трижды в той же дозировке.

Контрольную группу составили 23 женщины, у которых при лапароскопии перед проведением процедуры ЭКО в связи с бесплодием по мужскому фактору не было выявлено гинекологической патологии.

У всех женщин независимо от вида получаемой терапии до и после лечения оценивался болевой синдром. С целью его объективизации была применена визуально-аналоговая шкала боли МакГилла, при помощи которой болевой синдром оценивался во время и вне менструаций, а также при половой жизни от 0 до 10 баллов.

Всем пациенткам до проведения лапароскопии и на 10-е сутки после заключительной инфузии

рекомбинантного ИЛ-2 в периферической крови определялся уровень НК-клеток, для этого производилась окраска клеток цельной периферической крови антителами CD3, CD16, CD56, CD107a в соответствии с указаниями производителя (BD, США), затем проводился анализ флуоресценции при помощи проточного цитофлюометра. Для этого проводили гейтирование лимфоцитов в координатах прямого и бокового светорассеяния FSC-SSC. События, попавшие в регион лимфоцитов анализировали, выделяя НК-клетки по фенотипу CD3-CD16+CD56+. Затем оценивали количество НК-клеток периферической крови, экспрессирующих CD107a — гликопротеин-ассоциированный с лизосомальными мембранами, отражающий степень активации НК-клеток.

Результаты

У пациенток, получавших в составе комбинированного лечения иммуномодулирующую терапию ронколейкином, отмечалось достоверное уменьшение болевого синдрома, а также снижение частоты рецидивов заболевания по сравнению с больными, применявшими стандартную гормональную терапию.

В первой группе оценка болевого синдрома на основании ВАШ до лечения во время менструаций составила 8,1 балла, вне менструаций — 5,6 балла, при половой жизни — 4,6 балла, после лечения 2,8–2,1–1,8 балла соответственно, что свидетельствует о достоверном снижении болевого синдрома.

Во второй группе болевой синдром до оперативного этапа лечения оценивался в 6,9 балла во время менструаций, 6,3 балла вне менструаций и при половой жизни пациентки отметили 5,5 балла до начала терапии диеногестом. После проведенного оперативного вмешательства и применения диеногеста 2 мг в данной группе были получены следующие результаты. 2,5–2,2–1,9 балла соответственно, что также свидетельствует об эффективности данной терапии.

В группе с применением ронколейкина в сочетании с аГнРГ до начала терапии пациентки отмечали выраженность болевого синдрома следующим образом: во время менструаций — 8,2 балла, вне менструаций — 4,7 балла, при половой жизни — 5,8 балла. После иммуномодулирующей терапией ронколейкином на фоне лечения аГнРГ больные отметили следующие данные: 2–1,3–1,4 балла соответственно, что свидетельствует о большей эффективности комбинированного лечения с включением иммуномодулирующей терапии.

Последняя группа получала комбинацию ронколейкина и диеногеста 2 мг. В этой группе пациентки отмечали во время менструаций интен-

сивность болевого синдрома на 7,8 балла, вне менструаций — 5,8, диспанеюнию — на 5,1 балла. После проведенного лечения: 2,1–1,4–1,4 балла соответственно, что также свидетельствует о преимуществах дополнения иммуномодулирующей терапией стандартной схемы лечения.

У всех пациенток с глубоким инфильтративным эндометриозом исходный уровень ИЛ-2 в перитонеальной жидкости был снижен по сравнению с контрольной группой в 2 раза.

Среди обследованных пациенток отмечался одинаковый исходный уровень содержания НК-клеток независимо от интенсивности болевого синдрома. В то же время при сравнении с контрольной группой отмечено увеличение содержания НК-клеток, в том числе и активированных форм в среднем в 2 раза. Для сопоставления клинических данных и результатов обследования иммунного статуса пациенток с глубоким инфильтративным эндометриозом после проведенной иммуномодулирующей терапии рекомбинантным ИЛ-2 был предложен интегральный показатель, оценивающий ее эффективность — коэффициент стимуляции НК-клеток (КС НК-клеток). Данный коэффициент рассчитывается по формуле

$$\text{КС НК-клеток} = \frac{\text{акт НК-клетки 2} - \text{акт НК-клетки 1}}{\text{акт НК-клетки 1}} \times 100\%,$$

где акт НК-клетки 1 — содержание активированных НК-клеток до проведения иммуномодулирующей терапии; акт НК-клетки 2 — содержание активированных НК-клеток после проведенной иммуномодулирующей терапии.

Было показано, что у больных, получавших иммуномодулирующую терапию в составе комбинированной терапии ГИЭ, положительный клинический эффект, проявлявшийся в значимом снижении болевого синдрома, сочетался с положительным коэффициентом стимуляции, средняя величина которого составила $0,13 \pm 0,2$. У ряда пациенток, которые отметили незначительное клиническое улучшение, коэффициент стимуляции был отрицательным и в среднем составил $-0,1 \pm 0,04$.

Выводы

Включение в комбинированную терапию больных с глубоким инфильтративным эндометриозом иммуномодулирующей терапии рекомбинантным ИЛ-2 снижает интенсивность болевого синдрома более эффективно по сравнению со стандартной гормонотерапией. Для объективной оценки эффективности применяемой схемы лечения необходимо оценивать коэффициент стимуляции НК-клеток.

Литература

1. Айламазян Э.К. Гинекология от пубертата до постменопаузы. Практическое руководство для врачей. М.: МЕДпресс-информ, 2007.
2. Ярмолинская М.И. Генитальный эндометриоз: влияние гормональных, иммунологических и генетических факторов на развитие, особенности течения и выбор терапии. Автореф. дис. ... д-ра. мед. наук. СПб., 2009.
3. Jeung I., Chenon K., Kim M.R. Decreased cytotoxicity of peripheral and peritoneal natural killer cell in endometriosis. *BioMed research international*. 2016;71(5):197-208.

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ У ПАЦИЕНТОК С ГЛУБОКИМ ИНФИЛЬТРАТИВНЫМ ЭНДОМЕТРИОЗОМ

© Д.З. Цицкарава, М.И. Ярмолинская, А.А. Цыпурдеева,

В.В. Рулев, А.В. Селютин, С.А. Сельков

ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург

Введение

Наружный генитальный эндометриоз занимает одну из ведущих позиций в структуре гинекологической патологии у женщин репродуктивного возраста. В настоящее время выделяют отдельную форму этого заболевания — глубокий инфильтративный эндометриоз (ГИЭ), который проявляется стойким болевым синдромом, бесплодием, тенденцией к рецидивированию, что приводит к социальной дезадаптации пациенток и ухудшению качества жизни в целом. В основе патогенеза данной формы генитального эндометриоза лежит

воспалительная реакция в области эндометриозной гетеротопии.

Воспалительная реакция при глубоком инфильтративном эндометриозе протекает на фоне гиперэстрогении и характеризуется дисбалансом про- и противовоспалительных цитокинов, хемокинов, ответственных за привлечение в очаг воспаления эффекторных иммунокомпетентных клеток. Кроме того, заболевание характеризуется повышенным уровнем факторов роста соединительной ткани, которые стимулируют образование инфильтратов и прогрессирование спаечной