

УДК 618.145-007.415-07

DOI: 10.17816/JOWD66138-45

## ОЦЕНКА СОДЕРЖАНИЯ И ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ РОЛИ ЦИТОКИНОВ ПЕРИТОНЕАЛЬНОЙ ЖИДКОСТИ У ПАЦИЕНТОК С ГЛУБОКИМ ИНФИЛЬТРАТИВНЫМ ЭНДОМЕТРИОЗОМ

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

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

Для цитирования: Журнал акушерства и женских болезней. – 2017. – Т. 66. – № 1. – С. 38–45. doi: 10.17816/JOWD66138-45

Поступила в редакцию: 21.11.2016

Принята к печати: 20.01.2017

■ **Актуальность.** Глубокий инфильтративный эндометриоз (ГИЭ) характеризуется инвазией эндометриоидного очага в подлежащие ткани и органы на глубину более 5 мм. В последние годы доля инфильтративных форм генитального эндометриоза неуклонно возрастает. Основные клинические проявления — синдром хронических тазовых болей и бесплодие. Ключевым звеном в патогенезе глубокого инфильтративного эндометриоза является патологическая воспалительная реакция. **Цель:** оценить содержание и роль про- и противовоспалительных цитокинов, факторов роста и хемокинов в патогенезе ГИЭ для разработки патогенетически обоснованной иммуномодулирующей терапии. **Материалы и методы.** Проведено обследование 120 женщин с ГИЭ. В перитонеальной жидкости с помощью иммуноферментного анализа определялся уровень ИЛ-33, а с помощью проточной цитофлуориметрии в формате СВА оценивались уровни ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-10, IP-10, MCP-1 и факторов роста — FGF, TGF- $\beta$ . **Результаты.** При изучении перитонеальной жидкости больных с ГИЭ было отмечено достоверное снижение уровня ИЛ-2, а также ИЛ-10 в 6,7 раза по сравнению с контрольной группой. Уровень ИЛ-6 был повышен в 1,5 раза, так же как и уровень ИЛ-33, причем была отмечена связь данных цитокинов с выраженностью болевого синдрома. ГИЭ характеризуется повышением уровня MCP-1 в 2 раза и снижением IP-10 в 1,3 раза, а также повышенным уровнем FGF в 1,5 раза и сниженным уровнем TGF- $\beta$  в 1,9 раза по сравнению с группой контроля. **Заключение.** Для эффективной терапии ГИЭ и увеличения длительности безрецидивного периода актуальным и патогенетически обоснованным является включение в схемы комбинированного лечения ГИЭ иммуномодулирующей терапии рекомбинантным ИЛ-2, направленной на устранение иммунологических нарушений в полости малого таза.

■ **Ключевые слова:** генитальный эндометриоз; глубокий инфильтративный эндометриоз; цитокины; неэффективное воспаление; иммуномодулирующая терапия.

## EVALUATION OF THE CONTENT AND THE PATHOGENETIC ROLE OF CYTOKINES IN THE PERITONEAL FLUID IN PATIENTS WITH DEEP INFILTRATIVE ENDOMETRIOSIS

© D.Z. Tsitskarava, M.I. Yarmolinskaya, A.V. Selyutin, S.A. Selkov

FSBSI “The Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott”, Saint Petersburg, Russia

For citation: Journal of Obstetrics and Women’s Diseases. 2017;66(1):38-45. doi: 10.17816/JOWD66138-45

Received: 21.11.2016

Accepted: 20.01.2017

■ **Background.** Deep infiltrative endometriosis (DIE) is characterized by the invasion of endometriosis lesions in tissues and organs to a depth of over 5 mm. In recent years, the proportion of infiltrative forms of endometriosis has been steadily increasing. The main clinical manifestations is chronic pelvic pain syndrome and infertility. A key element in the pathogenesis of deep infiltrative endometriosis is an ineffective inflammatory response. **Objective.** Evaluate the content and the role of pro- and anti-inflammatory cytokines, growth factors and chemokines in the pathogenesis of deep infiltrative endometriosis for pathogenetically grounded immunomodulatory therapy. **Materials and methods.** The present study included 120 women with deep infiltrative endometriosis. In the peritoneal fluid, using IFA determined the level of IL-33, and with the help of running cytofluometry format NEA has estimated the levels of IL-2, IL-6, IL-10, IP-10, MCP-1 and growth factors – FGF, TGF- $\beta$ . **Results.** In the study of peritoneal fluid of patients with DIE was a significant decrease in the level of IL-2 and IL-10 6.7 times compared to the control group. The level of IL-6 was increased in 1.5 times, as well as the level of IL-33, and was awarded the data link cytokines with the severity of pain. DIE is characterized by increased levels of MCP-1 in 2 times and decrease in IP-10 1.3 times, as well as increased levels

of FGF 1.5 times and reduced levels of TGF- $\beta$  in 1.9 times in comparison with the control group. **Conclusion.** For effective treatment of DIE and to increase the duration of recurrence-free period actual and pathogenetically justified is the inclusion of a combined treatment of immunomodulatory therapy with recombinant IL-2 aimed at the elimination of immunological disorders in the pelvic cavity.

■ **Keywords:** genital endometriosis; deeply infiltrative endometriosis; cytokines; ineffective inflammation; immunomodulatory therapy.

## Введение

Наружный генитальный эндометриоз (НГЭ) — это прогрессирующее заболевание, которое характеризуется разрастанием эктопического эндометрия за пределами его нормальной локализации на фоне гиперэстрогемии. Для глубокого инфильтративного эндометриоза (ГИЭ) характерна инвазия эндометриоидного очага (инфильтрата) в различные, чаще подлежащие, ткани и органы на глубину более 5 мм. В последние годы отмечена тенденция к увеличению доли инфильтративных форм генитального эндометриоза. Основными клиническими проявлениями заболевания являются: синдром хронических тазовых болей, а также перименструальные кровянистые выделения, наблюдающиеся более чем у 82 % больных. У пациенток с ГИЭ в 10–30 % случаев отмечается также самопроизвольное прерывание беременности, чаще в I триместре [1]. Все вышеперечисленное приводит к социальной и психологической дезадаптации, уменьшению сексуальной активности пациенток, что отражается в достоверном снижении качества жизни. Значимой проблемой ГИЭ также является рецидивирующий характер заболевания и резистентность к известным схемам гормонально модулирующей терапии [1].

Одно из ключевых звеньев патогенеза ГИЭ — неэффективность различных компонентов иммунной системы как на системном, так и на локальном уровне, проявляющаяся в снижении цитотоксической активности НК-клеток [2], нарушении процессов пролиферации и апоптоза, неоангиогенеза [3] и росте соединительной ткани. За развитие воспалительной реакции при ГИЭ могут отвечать провоспалительные цитокины ИЛ-2, ИЛ-6, за контроль над ней — регуляторные цитокины ИЛ-10, ИЛ-33 [4]. Важную роль в патогенезе ГИЭ могут играть также хемокины, ответственные за привлечение иммунокомпетентных клеток в очаг воспаления — MCP-1 (монокитарный хемотаксический протеин-1) и IP-10 (интерферон-гамма-индуцированный белок) [5]. За усиленный синтез и пролиферацию соединительной ткани

отвечают ростовые факторы FGF (фактор роста фибробластов) и TGF- $\beta$  (трансформирующий фактор роста — субъединица  $\beta$ ). Последний также играет роль регуляторного цитокина, ограничивающего интенсивность иммунных реакций.

Таким образом, актуальной задачей является оценка содержания и роли вышеуказанных цитокинов в патогенезе ГИЭ с целью поиска способов преодоления иммунологических нарушений для эффективного купирования клинических проявлений и увеличения длительности безрецидивного периода.

## Материалы и методы

В рамках проведенной работы было обследовано 120 женщин с НГЭ III и IV стадий (по классификации R-AFS), находившихся на обследовании и лечении в отделениях оперативной гинекологии и гинекологической эндокринологии НИИ АГиР имени Д.О. Отта в период 2013–2016 гг.

*Критерии включения:*

- 1) возраст 18–45 лет;
- 2) верифицированный интраоперационно диагноз глубокого инфильтративного эндометриоза, подтвержденный гистологическим исследованием.

*Критерии исключения:*

- 1) пациентки с декомпенсацией хронических соматических заболеваний;
- 2) пациентки с острыми или обострением хронических инфекционных заболеваний;
- 3) пациентки с миомой матки.

Для оценки тяжести НГЭ и распространенности спаечного процесса была использована пересмотренная классификация Американского общества фертильности R-AFS и классификация F. Tuttlies et al. [2].

Контрольную группу составили 20 пациенток, у которых перед проведением процедуры ЭКО на основании интраоперационного обследования не было обнаружено гинекологических заболеваний. Причиной проведения ЭКО в данном случае был мужской фактор бесплодия.

Во время проведения хирургического вмешательства и до начала оперативного пособия у пациенток забиралась перитонеальная жидкость для определения ее цитокинового состава.

Определение цитокинов перитонеальной жидкости проводилось в отделе иммунологии и межклеточных взаимодействий ФГБНУ «НИИ АГиР имени Д.О. Отта» (руководитель лаборатории засл. деятель науки РФ, д-р мед. наук проф. С.А. Сельков). Определение содержания ИЛ-33 проводилось при помощи иммуноферментного анализа (ИФА) с помощью тест-систем Becton Dickinson (USA). Методом проточной цитофлуориметрии в формате СВА с использованием проточного цитофлуориметра Fax Canto II (Becton Dickinson, USA) и тест-систем (Human IL-2, IL-6, IL-10, IP-10, MCP-1, FGF, TGF- $\beta$  Flex Set, BD Bioscience, USA) определяли ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-10, IP-10, MCP-1 и факторы роста — FGF, TGF- $\beta$  в перитонеальной жидкости.

## Результаты

У больных с ГИЭ было обнаружено снижение в перитонеальной жидкости уровня ИЛ-2 в 2 раза по сравнению с группой контроля и составившее в единицах СИФ (средняя интенсивность флуоресценции)  $37,4 \pm 0,5$  и  $77,1 \pm 0,9$  соответственно. Уровень ИЛ-6 был повышен у пациенток с ГИЭ в 1,5 раза по сравнению с контрольной группой и составил  $49,5 \pm 8,9$  и  $33,1 \pm 4,9$  пкг/мл соответственно.

У пациенток с ГИЭ уровень ИЛ-10 в перитонеальной жидкости был снижен в 6,7 раза

по сравнению с женщинами без НГЭ и составил в единицах СИФ  $11,5 \pm 4,8$  и  $76,8 \pm 2,2$  соответственно.

Был отмечен повышенный уровень ИЛ-33 у пациенток с ГИЭ, особенно у больных с болевым синдромом средней интенсивности, — его уровень составил  $87,6 \pm 35,6$  пкг/мл, а в группе контроля уровень данного цитокина составил  $16,5 \pm 2,7$  пкг/мл.

У больных с ГИЭ уровень IP-10 в перитонеальной жидкости был снижен в 1,3 раза по сравнению с группой контроля, составив  $642,2 \pm 74,1$  и  $853,6 \pm 218,4$  пкг/мл соответственно. В то же время уровень другого хемоаттрактанта — MCP-1 — у больных с ГИЭ был повышен почти в 2 раза по сравнению с контрольной группой и составил  $275,8 \pm 63,6$  и  $142,2 \pm 12,1$  пкг/мл соответственно. Уровень FGF, ассоциирующегося с ростом соединительной ткани, был почти в 1,5 раза выше у пациенток с ГИЭ в сравнении с аналогичным показателем у женщин из группы контроля и составил в единицах СИФ  $56,3 \pm 0,1$  и  $39,3 \pm 0,9$  соответственно. При этом уровень TGF- $\beta$  у больных с ГИЭ был снижен в 1,9 раза по сравнению с контрольной группой и составил в единицах СИФ  $903,9 \pm 150,4$  и  $1739,5 \pm 400,4$  соответственно. Сводные данные о цитокинах представлены в таблице 1.

## Обсуждение полученных результатов

Глубокий инфильтративный эндометриоз является мультифакториальным заболеванием, что отражается в многообразии механизмов патогенеза и необходимости применения

Таблица 1

Уровень цитокинов и ростовых факторов в перитонеальной жидкости у больных с глубоким инфильтративным эндометриозом и в группе контроля

Table 1

The level of cytokines and growth factors in the peritoneal fluid of patients with deep infiltrative endometriosis and control group

Группы	ИЛ-2, СИФ	ИЛ-33, пкг/мл	TGF- $\beta$ , СИФ	FGF, СИФ	ИЛ-10, СИФ	ИЛ-6, пкг/мл	IP-10, пкг/мл	MCP-1, пкг/мл
Пациентки с глубоким инфильтративным эндометриозом, n = 60	$37,4 \pm 0,5$	$87,6 \pm 35,6^*$	$903,9 \pm 150,4^{**}$	$56,3 \pm 0,1$	$11,5 \pm 4,8^{**}$	$49,5 \pm 8,9$	$642,2 \pm 74,1$	$275,8 \pm 63,6$
Контрольная группа, n = 20	$77,1 \pm 0,9$	$16,5 \pm 2,7^*$	$1739,5 \pm 4,1^{**}$	$39,3 \pm 0,9$	$76,8 \pm 2,2^{**}$	$33,1 \pm 4,9$	$853,6 \pm 218,4$	$142,2 \pm 12,1$

Примечание. \*  $p < 0,1$  между пациентками с глубоким инфильтративным эндометриозом и группой контроля; \*\*  $p < 0,05$  между пациентками с глубоким инфильтративным эндометриозом и группой контроля

комплексной терапии. Одним из ключевых этапов является ретроградная менструация, когда по маточным трубам эндометрий попадает в полость малого таза и уже эктопическая его форма имплантируется на брюшину или близлежащие органы. После имплантации эктопического эндометрия запускается каскад патологических реакций, ведущей из которых является воспалительная реакция, которая носит неэффективный характер вследствие недостатка ИЛ-2 [6] и способности эндометриозной гетеротопии к аутокринной регуляции, проявляющейся в персистенции воспаления за счет выработки ИЛ-6 [7], уровень которого у пациенток с ГИЭ повышен. Следующим важнейшим этапом является неоангиогенез, который начинается одновременно с запуском воспалительной реакции и не только поддерживает персистенцию гетеротопии, но и ответственен за рост очага и превращение его в инфильтрат, что может объяснять рецидивирующий характер заболевания и устойчивость как к терапии, так и к реализации врожденного противоопухолевого иммунитета [8].

Еще одним ключевым патогенетическим механизмом является рост соединительной ткани с формированием выраженного фиброза в месте инфильтрата, что, в свою очередь, приводит к нарушению нормальной анатомии органов малого таза, вовлечению в патологический процесс нервных стволов и окончаний, в связи с чем у пациенток с ГИЭ ведущими жалобами являются хронические тазовые боли.

Механизм формирования болевого синдрома при ГИЭ состоит из трех взаимосвязанных патологических процессов. Первый — это нарушения нормальной анатомии в области малого таза, которые формируются на фоне развития инфильтрата, состоящего из плотной соединительной ткани, и смещение пораженного органа, за счет чего нарушается иннервация пораженного органа. Второй — это компрессия нервных стволов и окончаний, иннервирующих органы малого таза, которые могут быть расположены по ходу роста инфильтрата и вовлекаться в него. Третий механизм обусловлен персистирующей воспалительной реакцией в полости малого таза с повышенным уровнем провоспалительных цитокинов, в особенности ИЛ-6, который, по данным литературы, самостоятельно способен потенцировать болевой импульс [9, 10]. При этом повышенный уровень в перитонеальной жидкости факторов роста соединительной ткани приводит к прогрессивному росту инфильтрата.

При анализе цитокинового состава перитонеальной жидкости у пациенток с ГИЭ было показано достоверное снижение в перитонеальной жидкости у больных с глубоким инфилтративным эндометриозом уровня ИЛ-2, обладающего разнообразными регуляторными функциями, обусловленными представленностью рецепторов для ИЛ-2 на различных типах иммунокомпетентных клеток. Действуя на Т-лимфоциты, он стимулирует их пролиферацию, через влияние на В-лимфоциты увеличивается синтез антител. Следующим эффекторным звеном являются НК-клетки, содержание и цитотоксическая активность которых также увеличивается под действием ИЛ-2 [5]. НК-клетки отвечают за противоопухолевый иммунитет и локально в полости малого таза отвечают за элиминацию эктопического эндометриозного очага. Однако в связи с низким содержанием ИЛ-2 активация как клеточного, так и гуморального иммунитета в полости малого таза неэффективна. В свою очередь низкий уровень ИЛ-2 может быть обусловлен несколькими особенностями: генетическими поломками, которые в данной когорте пациенток приводят к нарушению специфического взаимодействия антиген — рецептор — клетки, причем на любом из этих уровней. Длительная персистенция антигена также может приводить к истощению пула клеток — продуцентов ИЛ-2, выработке самой эндометриозной гетеротопией провоспалительных цитокинов, например ИЛ-6 (или его предикторов), которые в свою очередь могут приводить к хронизации воспаления, блокируя апоптоз активированных лимфоцитов [7].

ИЛ-6 — один из важнейших цитокинов, участвующих в патогенезе глубокого инфилтративного эндометриоза, он оказывает провоспалительное действие и вместе с тем, являясь хемоаттрактантом для ряда активированных лимфоцитов, участвует в регуляции иммунного ответа. ИЛ-6 избирательно блокирует апоптоз лимфоцитов, что может приводить к персистенции воспалительной реакции [7]. Данные свойства ИЛ-6 сопровождаются хронизацией воспаления в области эндометриозной гетеротопии, что характеризуется повышенным в 1,5 раза уровнем этого цитокина в перитонеальной жидкости пациенток с ГИЭ по сравнению с группой контроля. Кроме того, известно, что ИЛ-6 может усиливать активность фибробластов, таким образом усиливая фиброз [11]. Показано, что у больных с рецидивами ГИЭ,

характеризующегося в том числе и более выраженным спаечным процессом в полости малого таза, уровень ИЛ-6 в перитонеальной жидкости был повышен в 1,5 раза по сравнению с контрольной группой. Известно также, что ИЛ-6 является одним из медиаторов передачи болевого импульса, что наряду с персистенцией воспаления в полости малого таза ведет к потенцированию болевого синдрома у больных с ГИЭ.

Одну из основных ролей в патогенезе ГИЭ играет ИЛ-10. Ключевыми клетками, за счет которых ИЛ-10 оказывает свое иммуносупрессивное действие, являются антигенпредставляющие клетки и лимфоциты. Стоит отметить, что в присутствии ИЛ-10 также формируется пул Т-регуляторных лимфоцитов, а через воздействие на антигенпредставляющие клетки может изменяться соотношение Т-хелперов 1-го и 2-го порядков [12]. Снижение уровня данного цитокина у больных с глубоким инфильтративным эндометриозом также ведет к хронизации воспаления за счет неэффективной работы Т-хелперов и Т-регуляторных лимфоцитов и повышенному уровню циклооксигеназы-2 и простагландинов в области первичного поражения, что, наряду со сниженным уровнем ИЛ-2, приводит к уменьшению цитотоксической функции НК-клеток и развитию болевого синдрома. В целом можно говорить о том, что недостаточный уровень ИЛ-10 при ГИЭ может способствовать развитию воспалительной реакции в полости малого таза.

Интересна роль в патогенезе ГИЭ ИЛ-33, который также выполняет разнообразные функции. Будучи представителем суперсемейства ИЛ-1, он интересен еще и тем, что одновременно является и транскрипционным фактором, напрямую передающим сигнал к ядерной ДНК, параллельно с лиганд-рецепторным механизмом. Его повышенный уровень при ГИЭ характеризует зачатки хронической воспалительной реакции, носящей патологический характер. Кроме того, ИЛ-33 способствует переключению иммунного ответа с ThI в направлении ThII, что делает неэффективными цитотоксические реакции, направленные на удаление эктопического эндометрия. Одновременно относительно ГИЭ значимыми являются следующие функции ИЛ-33: способность в присутствии других биологически активных веществ, например IDO-1 (индоламин оксидаза-1), в эндометриоидной гетеротопии усиливать собственный синтез, в связи с чем макрофагам не удается осуще-

ствить свою функцию, направленную на элиминацию очага эндометриоза [13]. При этом повышенный уровень IDO-1 ведет к снижению активности и НК-клеток за счет депривации триптофана, что, в свою очередь, приводит к неэффективной работе противоопухолевого иммунитета. У пациенток, обследованных в рамках нашей работы, показан повышенный уровень данного цитокина у больных с выраженным и умеренным болевым синдромом, а также у женщин с рецидивом заболевания.

Важными цитокинами, играющими роль в патогенезе ГИЭ, являются хемокины IP-10 и MCP-1.

Уровень IP-10 в перитонеальной жидкости у пациенток с глубоким инфильтративным эндометриозом был снижен по сравнению с группой контроля в 1,3 раза, что отражает снижение антипролиферативного и антиангиогенного потенциала. Известно, что IP-10 является хемоаттрактантом для активированных Т-лимфоцитов и НК-клеток, которые призваны элиминировать эктопический эндометрий, попавший в полость малого таза [14]. При этом, несмотря на повышенный уровень в периферической крови уровня НК-клеток и их активированных форм, у пациенток с ГИЭ не происходит их эффективного воздействия на очаг эндометриоза, в том числе и за счет сниженного количества хемоаттрактантов в зоне первичного аффекта, что, в свою очередь, ведет к росту инфильтрата. Важна также роль IP-10 в неоангиогенезе, так как все хемокины, которые осуществляют свои эффекторные функции через рецептор, не содержащий в себе последовательности CXC R2 (в случае IP-10 данный рецептор состоит из последовательности CXC R3), обладают выраженным ангиостатическим действием [14]. Таким образом, сниженный уровень IP-10 у пациенток с ГИЭ не только блокирует поступление в необходимую анатомическую зону НК-клеток, но и способствует прогрессированию патологического процесса за счет неоангиогенеза, который также является одним из ключевых звеньев в развитии инфильтрата.

Другим хемокином, который, как и предыдущий, служит для привлечения иммунокомпетентных клеток в сторону повышенного градиента концентрации, является MCP-1. Воздействуя на активированные Т-лимфоциты и НК-клетки, он обладает провоспалительной активностью, привлекая их в зону эндометриоидного инфильтрата. С другой стороны, за счет влияния на Т-регуляторные лимфоциты MCP-1

может оказывать противовоспалительное действие. В связи с его повышенным в 2 раза уровнем у пациенток с ГИЭ ведущим оказывается провоспалительная функция, которая потенцирует эффект прочих проинфламаторных цитокинов, находящихся в избыточном количестве в области инфильтрата, и создает условия для прогрессирования патологического процесса. Высокий уровень MCP-1 ведет к превалированию макрофагов в очаге ГИЭ в ущерб лимфоидным клеткам [15].

Факторы роста соединительной ткани применительно к глубокому инфильтративному эндометриозу также играют важную роль. В данной группе пациенток отмечено повышение уровня FGF по сравнению с группой контроля в 1,5 раза, при этом известно, что данный цитокин является мощным стимулятором неангиогенеза даже по сравнению с сосудистым фактором роста за счет воздействия на эндотелиальные клетки и их организации в трубчатые структуры [14]. Другой важной функцией FGF является активация фибробластов, причем это происходит локально на месте воспалительной реакции. В связи с тем что в области формирования эндометриоидного инфильтрата повышена концентрация провоспалительных цитокинов, а содержание противовоспалительных цитокинов, наоборот, снижено и отсутствует механизм их таргетного привлечения, данная функция FGF реализуется в образовании соединительной ткани в области непосредственно инфильтрата и одновременно стимулирует развитие спаечной болезни в зоне эндометриоидного поражения.

TGF- $\beta$  также является важным показателем в развитии инфильтративных форм эндометриоза. Основными функциями данного цитокина являются снижение пролиферации клеток, иммуносупрессивное влияние и иммунорегуляторное действие, реализующееся посредством воздействия на T-регуляторные лимфоциты. Также описан механизм иммуносупрессивного действия в очаге воспаления путем ограничения функций активированных T-лимфоцитов и одновременно активации метаболизма соединительной ткани с целью профилактики развития фиброза [16]. Сниженный почти в 2 раза уровень TGF- $\beta$  у пациенток с инфильтративными формами эндометриоза (по сравнению со здоровыми женщинами) способствует персистенции воспаления за счет отсутствия ограничения иммуносупрессии и бесконтрольному синтезу соединительной ткани, что, как и в слу-

чае с FGF, приводит к развитию спаечного процесса в полости малого таза.

Таким образом, в патогенезе глубокого инфильтративного эндометриоза можно отметить основные этапы патогенеза: воспалительную реакцию, носящую неэффективный характер, неконтролируемый рост соединительной ткани и неангиогенез. Все это приводит к прогрессированию заболевания и находит отражение в его клинических проявлениях. Болевой синдром при ГИЭ является ведущим клиническим симптомом и наблюдается у наших больных в 80 % случаев. В формировании стойкого болевого синдрома принимает участие несколько механизмов, одним из важных является воспалительная реакция в области эндометриоидного инфильтрата. Повышенный уровень простагландинов, неэффективность действия макрофагов, сниженное количество противовоспалительных цитокинов — все это приводит к персистенции воспалительной реакции, что является благоприятным фоном для прогрессирования эндометриоза.

## Выводы

Представления о патогенезе НГЭ диктуют необходимость последовательного выполнения всех этапов лечения, основным из которых является проведение своевременного и максимально эффективного оперативного вмешательства. Интраоперационно необходимо восстановить нормальную анатомию в полости малого таза, произвести декомпрессию крупных нервных стволов с последующим иссечением инфильтрата в пределах здоровых тканей с применением органо- и нервосберегающих методик, используя при этом биполярную энергию и современные противовоспалительные технологии для профилактики ятрогенных поражений органов брюшной полости и малого таза, а также улучшения регенерации поврежденных тканей в послеоперационном периоде. Одновременно в связи с многообразием иммунологических нарушений при ГИЭ целесообразно дополнить стандартный протокол обследования данной группы больных анализом цитокинового профиля перитонеальной жидкости не только с целью лучшего понимания патогенеза данного процесса, но и для возможного прогнозирования сроков рецидивов [17], корректного подбора терапии в послеоперационном периоде с использованием иммуномодулирующих препаратов, в частности человеческого рекомбинантного ИЛ-2, для коррекции

воспалительной реакции, в том числе и на системном уровне, благодаря влиянию на НК-клетки и Т-лимфоциты.

## Литература

1. 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. [Jarmolinskaja MI. Genital'nyj jendometrioz: vlijanie gormonal'nyh, immunologicheskikh i geneticheskikh faktorov na razvitie, osobennosti techenija i vybor terapii [dissertation]. Saint Petersburg; 2009. (In Russ.)]
2. Сельков С.А., Ярмолинская М.И., Павлов О.В., и др. Системный и локальные уровни регуляции иммунопатогенетических процессов у пациенток с наружным генитальным эндометриозом // Журнал акушерства и женских болезней. – 2005. – № 1. – С. 20–28. [Sel'kov SA, Jarmolinskaja MI, Pavlov OV, et al. Sistemnyj i lokal'nye urovni reguljacii immunopatogeneticheskikh processov u pacientok s naruzhnyj genital'nym jendometriozom. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2005;(1):20-28. (In Russ.)]
3. Соколов Д.И., Кондратьева П.Г., Розломий В.Л., и др. Роль ангиогенеза в развитии наружного генитального эндометриоза // Цитокины и воспаление. – 2007. – № 2. – С. 10–17. [Sokolov DI, Kondrat'eva PG, Rozlomij VL, et al. Rol' angiogeneza v razvitii naruzhnogo genital'nogo jendometriosa. *Citokiny i vospalenie*. 2007;(2):10-17. (In Russ.)]
4. Кондратьева П.Г., Соколов Д.И., Селютин А.В., и др. Содержание хемокинов и провоспалительных цитокинов в перитонеальной жидкости больных наружным генитальным эндометриозом // Медицинская иммунология. – 2006. – № 2–3. – С. 311. [Kondrat'eva PG, Sokolov DI, Seljutin AV, et al. Soderzhanie hemokinov i provospalitel'nyh citokinov v peritoneal'noj zhidkosti bol'nyh naruzhnyh genital'nym jendometriozom. *Medicinskaja immunologija*. 2006;(2-3):311. (In Russ.)]
5. Соколов Д.И., Солодовникова Н.Г., Павлов О.В., и др. Исследование цитокинового профиля и ангиогенного потенциала перитонеальной жидкости больных с наружным генитальным эндометриозом // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2005. – № 11. – С. 552–555. [Sokolov DI, Solodovnikova NG, Pavlov OV, et al. Study of cytokine profile and angiogenic potential of peritoneal fluid in patients with external genital endometriosis. *Bulletin of experimental biology and medicine*. 2005;(11):552-555. (In Russ.)]
6. Солодовникова Н.Г., Павлов О.В., Сельков С.А. Исследование *in vitro* особенностей цитокинов при наружном генитальном эндометриозе // Медицинская иммунология. – 2004. – № 3–5. – С. 390. [Solodovnikova NG, Pavlov OV, Sel'kov SA. Issledovanie *in vitro* osobennostej citokinov pri naruzhnom genital'nom jendometriose. *Medicinskaja immunologija*. 2004;(3-5):390. (In Russ.)]
7. Velasco I, Acien P, Campos A, et al. Interleukin-6 and other soluble factors in peritoneal fluid and endometriomas and their relation to pain and aromatase expression. *J Reprod Immunol*. 2010;84(2):199-205. doi: 10.1016/j.jri.2009.11.004. Epub 2010 Jan 13.
8. Ярмолинская М.И., Селютин А.В., Денисова В.М., и др. Роль иммунного ответа TH1/TH2 у больных с наружным генитальным эндометриозом // Российский иммунологический журнал. – 2008. – Т. 2. – № 2–3. – С. 302. [Jarmolinskaja MI, Seljutin AV, Denisova VM, et al. Rol' immunnogo otveta TH1/TH2 u bol'nyh s naruzhnyh genital'nym jendometriozom. *Rossijskij immunologicheskij zhurnal*. 2008;(2-3):302. (In Russ.)]
9. Vercellini P, Somigliana E, Viganò P, et al. Chronic pelvic pain in women: etiology, pathogenesis and diagnostic approach. *Gynecol Endocrinol*. 2009;25(3):149-158. doi: 10.1080/09513590802549858.
10. Fauconnier A, Fritel X, Chapron C. Endometriosis and pelvic pain: epidemiological evidence of the relationship and implications. *Gynecol Obstet Fertil*. 2009;37(1):57-69. doi: 10.1016/j.gyobfe.2008.08.016.
11. Rapkin A, Morgan M, Bonpane C, Martinez-Maza O. Peritoneal fluid interleukin-6 in women with chronic pelvic pain. *Fertil Steril*. 2000 Aug;74(2):325-8. doi: 10.1016/S0015-0282(00)00653-1.
12. Punnonen J, Teisala K, Ranta H, et al. Increased levels of interleukin-6 and interleukin-10 in the peritoneal fluid of patients with endometriosis. *Am J Obstet Gynecol*. 1996;174(5):1522-26. doi: 10.1016/S0002-9378(96)70600-2.
13. Mei J, Xie XX, Li MQ, et al. Indoleamine 2,3-dioxygenase-1 (IDO1) in human endometrial stromal cells induces macrophage tolerance through interleukin-33 in the progression of endometriosis. *Int J Clin Exp Pathol*. 2014;7(6):2743-53.
14. Кетлинский С.А., Симбирцев А.С. Цитокины. – СПб.: Фолиант, 2008. [Ketlinskij SA, Simbircev AS. Citokiny. Saint Petersburg: Foliant; 2008. (In Russ.)]
15. Arici A, Oral E, Attar E, et al. Monocyte chemotactic protein-1 concentration in peritoneal fluid of women with endometriosis and its modulation of expression in mesothelial cells. *Fertil Steril*. 1997;67(6):1065-72. doi: 10.1016/S0015-0282(97)81440-9.
16. Saito A, Osuga Y, Yoshino O, et al. TGF- $\beta$ 1 induces proteinase-activated receptor 2 (PAR2) expression in endometriotic stromal cells and stimulates PAR2 activation-induced secretion of IL-6. *Hum Reprod*.

2011;26(7):1892-8. doi: 10.1093/humrep/der125.  
Epub 2011 May 5.  
17. Павлов Р.В., Сельков С.А., Аксененко Д.В. Применение ронколейкина в противорецидивной терапии наружного генитального эндометриоза //

Российский иммунологический журнал. – 2008. – № 2–3. – С. 294. [Pavlov RV, Sel'kov SA, Akse-  
nenko DV. Primenenie Ronkolejkina v protivorecidivnoj ter-  
apii naruzhnogo genital'nogo jendometrioza. *Rossijskij  
immunologicheskij zhurnal*. 2008;(2-3):294. (In Russ.)]

■ Адреса авторов для переписки (*Information about the authors*)

*Дмитрий Зурабович Цицкарава* — аспирант, отделение опера-  
тивной гинекологии. ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта», Санкт-  
Петербург. **E-mail:** tsitsskarava@yandex.ru.

*Мария Игоревна Ярмолинская* — д-р мед. наук, профессор РАН,  
ведущий научный сотрудник отдела эндокринологии репродук-  
ции. ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта»; руководитель центра  
«Диагностики и лечения эндометриоза», профессор кафедры аку-  
шерства и гинекологии ГБОУ ВПО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова»  
Минздрава РФ, Санкт-Петербург. **E-mail:** m.yarmolinskaya@gmail.com.

*Александр Васильевич Селютин* — канд. биол. наук, старший науч-  
ный сотрудник, лаборатория иммунологии с группой по диагности-  
ке СПИД. ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург.  
**E-mail:** a\_selutin@yahoo.com.

*Сергей Алексеевич Сельков* — засл. деятель науки РФ, проф., за-  
ведующий лабораторией иммунологии. ФГБНУ «НИИ АГиР  
им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург. **E-mail:** selkovsa@mail.ru.

*Dmitry Z. Tsitskarava* — postgraduate student. Department of operative  
gynecology. FSBSI “The Research Institute of Obstetrics, Gynecology  
and Reproductology named after D.O. Ott”, Saint Petersburg, Russia.  
**E-mail:** tsitsskarava@yandex.ru.

*Mariya I. Yarmolinskaya* — professor of Russian Academy of  
Sciences, leading research assistant of department of endocrinology of  
reproduction, Doctor of medical sciences, head of center “Diagnostics  
and treatment of endometriosis”. FSBSI “The Research Institute of  
Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott”;  
prof. Department of obstetrics and gynecology North-Western state  
medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg,  
Russia. **E-mail:** m.yarmolinskaya@gmail.com.

*Alexandr V. Selutin* — PhD, laboratory of immunology. FSBSI “The  
Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology  
named after D.O. Ott”, Saint Petersburg, Russia. **E-mail:** a\_selutin@  
yahoo.com.

*Sergey A. Selkov* — Doctor of medical sciences, professor, Head of  
laboratory of immunology. FSBSI “The Research Institute of Obstetrics,  
Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott”, Saint  
Petersburg, Russia. **E-mail:** selkovsa@mail.ru.