



На правах рукописи

Чобанян Арменак Гарикович

**КОМПЛЕКСНАЯ ТЕРАПИЯ БОЛЬНЫХ НАРУЖНЫМ
ГЕНИТАЛЬНЫМ ЭНДОМЕТРИОЗОМ, СТРАДАЮЩИХ
БЕСПЛОДИЕМ, С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ
ИММУНОКОРРЕКЦИИ**

14.00.01 - акушерство и гинекология

14.00.36 - аллергология и иммунология

1 0 ДЕК 2009

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Ростов-на-Дону
2009

Работа выполнена в Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Кубанский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию»

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор
Куценко Ирина Игоревна

доктор биологических наук, профессор
Колесникова Наталья Владиславовна

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук
Дубровина Светлана Олеговна

доктор медицинских наук
Зотова Валентина Владимировна

Ведущая организация:

ГОУ ВПО «Ставропольская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию»

Защита состоится « 25 » 12 2009 г. в 12 часов на заседании диссертационного совета Д 208.082.05 при ГОУ ВПО Ростовском государственном медицинском университете (344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГОУ ВПО Ростовского государственного медицинского университета.

Автореферат разослан « 24 » 11 2009 г.

Ученый секретарь диссертационного совета, доцент

В.А.Шовкун

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования. На современном этапе лечение больных наружным генитальным эндометриозом (НГЭ) относится к одной из сложных и нерешенных проблем гинекологии. Особое медико-социальное значение эта проблема приобретает у молодых женщин, страдающих бесплодием [Адамян Л.В., 2006]. С учетом возрастающей частоты заболевания, НГЭ становится одной из ведущих причин бесплодия в браке [Вихляева Е.М., Железнов Б.И., 2002]. По мнению современных авторов основную часть пациенток, у которых бесплодие является единственным или ведущим симптомом, составляют больные с начальными (I, II) стадиями НГЭ [Махмудова Г.М., Попов А.В., 2004; Бурлев В.А., 2006]. Поэтому наибольшую актуальность представляет проблема бесплодия при начальных стадиях НГЭ. Поскольку у пациенток с первичным бесплодием частота перитонеального эндометриоза доходит до 80% [Кулаков В.И. и соавт., 1995; Савицкий Г.А., Горбушин С.М., 2002], невозможно разделить проблему лечения эндометриоза от сопутствующего (сопряженного) ему бесплодия.

Широкое внедрение в клиническую практику эндоскопических технологий позволило значительно улучшить диагностику и лечение начальных стадий НГЭ. Вместе с тем эффективность его терапии далека от желаемого [Савицкий Г.А., Горбушин С.М., 2002].

В настоящее время не вызывает сомнения необходимость оперативного удаления эндометриондных гетеротопий у данного контингента больных, общепризнанным является лапароскопический доступ [Адамян Л.В., 2006; Acien P., Quereda F.J. 2003]. Вместе с тем, большинство исследователей обоснованно считают, что при оперативных вмешательствах возможно удаление лишь видимых очагов, тогда как микроскопические импланты (особенно обладающие морфогенетической и формообразующей активностью), могут остаться незаметными и персистировать. В связи с чем, современные исследователи при активных формах НГЭ рекомендуют проведение закреп-

ляющей гормономодулирующей терапии [Савицкий Г.А., Горбушин С.М., 2002]. Однако, по данным этих же авторов лечение бесплодия и других симптомов НГЭ, даже после комбинированной терапии минимальных его проявлений остается серьезной задачей.

В настоящее время получены данные о значительной роли нарушений иммунитета в развитии НГЭ, особенно в Т-клеточных субпопуляциях лимфоцитов [Рудь Е.Н., 2000]. Между тем сведения о системе нейтрофильных гранулоцитов (НГ), как о символе нарушений резервных возможностей иммунного гомеостаза [Маянский А.Н., 1999], во многом обуславливающим течение и исход различных патологических состояний, придают особую значимость функциональной активности нейтрофилов на локальном и системном уровне при НГЭ, сопряженном с бесплодием. Это позволит не только выявить особенности данных клеток при указанной патологии, но и определить возможную их патогенетическую роль в формировании рецидивов и прогрессировании патологического процесса. Наряду с этим, углубленное изучение функциональной активности НГ при наружном генитальном эндометриозе приобретает особое значение при решении вопроса о целесообразности назначения иммунокорректирующей терапии и оценки ее эффективности. Особая роль в настоящее время принадлежит цитокиновой и антицитокиновой терапии в составе комплексного лечения, эффективность которой показана в онкологической практике и при других соматических заболеваниях, сопровождающихся дисфункциями иммунной системы. Большой интерес представляет применение генно-инженерных препаратов интерлейкина-2, обладающих плейотропной активностью в отношении различных клеток иммунной системы. В частности, разработан и внедрен отечественный препарат рекомбинантного ИЛ-2 - Ронколейкин, показавший свою клиническую эффективность при лечении гинекологических заболеваний [Чернова Е. Г. 2002; Боровиков И. О., Закиева В. А. 2003; Хорольская А. Е. 2006].

Исходя из того, что функциональная активность НГ при наружном генитальном эндометриозе практически не исследована, как и влияние рекомбинантного IL-2 на функции данных клеток при указанной патологии, представляет интерес изучение эффективности применения рекомбинантного IL-2 - Ронколейкина в комплексной терапии НГЭ, с оценкой состояния функции НГ на системном и локальном уровне на фоне проводимой терапии.

Цель работы

Целью работы явилось повышение эффективности лечения больных с начальными стадиями НГЭ, страдающих бесплодием, путем введения в комплекс терапии патогенетически обоснованной иммунокоррекции.

Задачи исследования

1. Провести клинико-лабораторное и эндоскопическое обследование больных с начальными стадиями НГЭ, страдающих бесплодием, с изучением биопсийного материала для определения распространенности и активности процесса.
2. Изучить функциональную активность НГ периферической крови и перитонеальной жидкости у больных с начальными стадиями НГЭ, страдающих бесплодием.
3. Определить диагностическую и прогностическую значимость изменений НГ при различной степени распространенности и активности начальных стадий НГЭ, сопряженного с бесплодием.
4. Разработать патогенетически обоснованный метод комплексной терапии данного контингента больных, с использованием рекомбинантного IL-2 на местном и системном уровнях.
5. Провести сравнительный анализ клинико-иммунологической эффективности разработанного метода лечения и традиционной терапии.

Новизна результатов исследования

1. Впервые на основании определения функциональной активности НГ на локальном и системном уровнях у больных с начальными стадиями НГЭ, страдающих бесплодием, выявлены дефекты функциональной активности НГ (рецепторной, фагоцитарной и микробицидной).
2. Впервые предложено использовать маркеры функциональной активности НГ, как дополнительные критерии распространенности и активности начальных стадий НГЭ, сопряженного с бесплодием и для оценки эффективности терапии после хирургического лечения.
3. Впервые предложена патогенетически обоснованная комплексная терапия начальных стадий НГЭ, сопряженного с бесплодием, с применением Ронколейкина на системном и локальном уровнях.
4. Впервые проведен сравнительный анализ эффективности традиционного лечения начальных стадий НГЭ, сопряженного с бесплодием, и предлагаемой комплексной терапии с системным и местным введением Ронколейкина.

Теоретическая значимость исследования. Полученные данные об особенностях функциональной активности НГ у больных с начальными стадиями НГЭ, сопряженного с бесплодием, дополняют данные литературы об иммунных дисрегуляциях у этих пациентов и свидетельствуют о значительных дефектах в системе врожденного иммунитета при данной патологии как в периферической крови, так и в перитонеальной жидкости. Результаты исследования позволили обосновать целесообразность введения Ронколейкина (системно и местно) в комплексную терапию начальных стадий НГЭ, сопряженного с бесплодием.

Практическая значимость исследования. На основании полученных данных разработан новый лечебный комплекс, включающий наряду с традиционной терапией использование Ронколейкина на системном и локальном уровнях. Проведенный сравнительный анализ клинико-иммунологической эффективности традиционного лечения начальных стадий НГЭ, сопряженно-

го с бесплодием, и предлагаемой комплексной терапии с применением Ронколейкина показал повышение эффективности лечения предлагаемым способом. Внедрение предложенной терапии в практическое здравоохранение позволило повысить эффективность терапии данной патологии в гинекологических стационарах г. Краснодара.

Апробация результатов работы. По теме диссертации опубликовано 8 научных работ, в том числе одна из работ - в издании, рекомендованном Перечнем ВАК МО и науки РФ.

Материалы исследования включены в лекционный курс по гинекологии и иммунологии для студентов, клинических интернов и клинических ординаторов КГМУ, доложены на конференциях и конгрессе. Результаты работы внедрены в гинекологических отделениях Перинатального центра МУЗ ГБ №2, родильном доме и женской консультации №4 МУЗ родильный дом и МУЗ 1-ой городской клинической больницы г. Краснодара.

Структура и объем работы. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, 2 глав, содержащих результаты собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов, приложений, практических рекомендаций. Работа изложена на 194 страницах компьютерного текста, иллюстрирована 32 таблицами и 23 рисунками. Список литературы включает 230 литературных источников, в том числе 100 отечественных и 130 зарубежных авторов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Клинико-иммунологическое обследование было проведено 187 женщинам, из них 145 больным начальными стадиями НГЭ, страдающих бесплодием, в возрасте от 20 до 39 лет и 42 здоровым женщинам (группа иммунологического контроля), поступавшим в стационар для проведения хирургической стерилизации в возрасте 35-39 лет.

Диагноз НГЭ был установлен при лапароскопическом обследовании, подтвержден патоморфологическим исследованием биоптатов. Распростра-

ненность устанавливали в соответствии с классификацией Американского общества фертильности R-AFS (1985). Кроме того, определяли активность процесса по Г.А.Савицкому, С.М. Горбушину (2002).

Всем пациенткам проводилось полное клиническое обследование, ультразвуковое исследование матки и придатков. При лапароскопии определялась локализация и распространенность НГЭ. Кроме того, для комплексной оценки активности НГЭ визуально оценивался характер очагов и в биопсийном материале определялись площади железистого, стромального и сосудистого компонентов при помощи окуляторной сетки Вейбеля.

Объектом иммунологического обследования была периферическая кровь и перитонеальная жидкость больных НГЭ и условно здоровых женщин. В работе использован комплекс методов, тестирующих функциональное состояние системы НГ по параметрам их фагоцитарной, микробицидной и рецепторной функции (Нестерова И.В., Колесникова Н.В., Чудилова Г.А., 1996).

При обследовании у пациенток была определена следующая стадия и активность НГЭ: I стадия – у 69, II стадия – у 76 больных; среди пациенток I стадии неактивный процесс выявлялся – у 32 пациенток, активный – у 37; среди II стадии неактивный процесс был выявлен – у 10, активный – у 66 больных.

На основании проведенного клинко-иммунологического обследования была разработана патогенетически обоснованная комплексная терапия начальных стадий НГЭ, сопряженного с бесплодием, с использованием Ронколейкина (системно и местно). Для оценки эффективности предлагаемой терапии все пациентки были разделены на клинические группы:

- основная группа (73 пациентки) - в дополнение к традиционной получавшие Ронколейкин,
- группа сравнения (72 пациентки) - больные, получившие традиционную, в том числе гормональную терапию.

Выявленные различия в исходных клинико-иммунологических показателях в зависимости от стадии и активности процесса в клинических группах определили целесообразность для дальнейшего анализа клинико-иммунологической эффективности проводимой терапии выделить 3 клинико-иммунологические подгруппы:

- больные НГЭ I-II стадий с неактивной формой (по иммунологическим критериям различий между больными I и II стадиями выявлено не было) – 42 пациентки,

- больные НГЭ I стадии с активной формой – 37 пациенток

- больные НГЭ II стадии с активной формой – 66 больных.

Включение больных в клинические группы проводилось методом случайной выборки. По основным параметрам (возрасту, наступлению менархе, гинекологическому и соматическому анамнезу, статусу, длительности течения, степени распространения и активности данного заболевания) достоверных различий выявлено не было.

Традиционная терапия у всех пациенток включала лапароскопическое удаление и (или) коагуляцию эндометриоидных гетеротопий. У больных с активной формой проводилась послеоперационная гормонотерапия по общепринятым схемам агонистами гонадотропин – релизинг гормонов (бусерелин) в течение 6 месяцев. Пациентки с неактивными формами НГЭ после хирургического лечения гормонального лечения не получали.

В основной группе дополнительно к традиционной терапии вводился Ронколейкин по следующей методике: местно (внутрибрюшинно) по 0,25 мг, разведенных в 50 мл изотонического раствора NaCl, сразу после лапароскопической санации очагов НГЭ и на II сутки послеоперационного периода. Одновременно с местным и на IV сутки послеоперационного периода Ронколейкин вводили системно (0,5 мг, растворенного в 2 мл воды для инъекций, подкожно в переднюю брюшную стенку).

Сравнительная эффективность проводимой терапии оценивалась в динамике – в течение года на фоне проводимой терапии и после ее окончания (через 1, 3, 9 и 12 месяцев).

Клиническими критериями эффективности проводимой терапии начальных стадий НГЭ, сопряженного с бесплодием, явились восстановление детородной функции купирование клинических симптомов, отсутствие рецидивов.

Исходя из полученных данных о состоянии НГ на локальном и системном уровнях, в качестве маркерных показателей для дальнейшего мониторинга функциональной активности нейтрофилов в ходе терапии заболевания, были использованы следующие показатели НГ периферической крови: относительное содержание CD11b(+)-, CD16(+)-, CD25(+)-, CD95(+)-НГ, коэффициент мобилизации оксидазной биоцидности НГ (KM).

Статистический анализ проводился на персональном компьютере с использованием пакета статистических программ Microsoft Excel 7,0 (Windows 2000), программы «СТАТИСТИКА» 6.0); достоверность различий оценивалась с помощью вычисления параметрического критерия Стьюдента и непараметрического критерия Фишера для групп малых выборок.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Все больные начальными стадиями НГЭ предъявляли жалобы на бесплодие, кроме того, у ряда больных с активными формами сопутствующими жалобами были тазовая боль (80,0%), альгодисменорея (37,5%), диспареуния (25,0%), мено- и метроррагия (40,0% и 11,0% соответственно).

При оценке иммунного статуса в периферической крови при неактивном НГЭ I-II стадии отсутствовали признаки активации нейтрофилов с сохранением активности оксидазной микробицидной системы. При этом достоверно снижалось число клеток, несущих рецепторы к IL-2 и возрастало число клеток, экспрессирующих функционально значимые рецепторы адгезии (CD11b) и цитотоксичности (CD 16+). При активном НГЭ I стадии на системном

уровне наблюдались сходные тенденции, за исключением выраженной депрессии кислородзависимого метаболизма клеток и увеличения числа CD95+. При активном НГЭ II стадии имело место максимальное возрастание числа проапоптических клеток и дальнейшая депрессия их оксидазной биоцидности. При этом количество нейтрофилов несущих функционально значимые рецепторы снижалось неадекватно в данной подгруппе (Рис. 1).

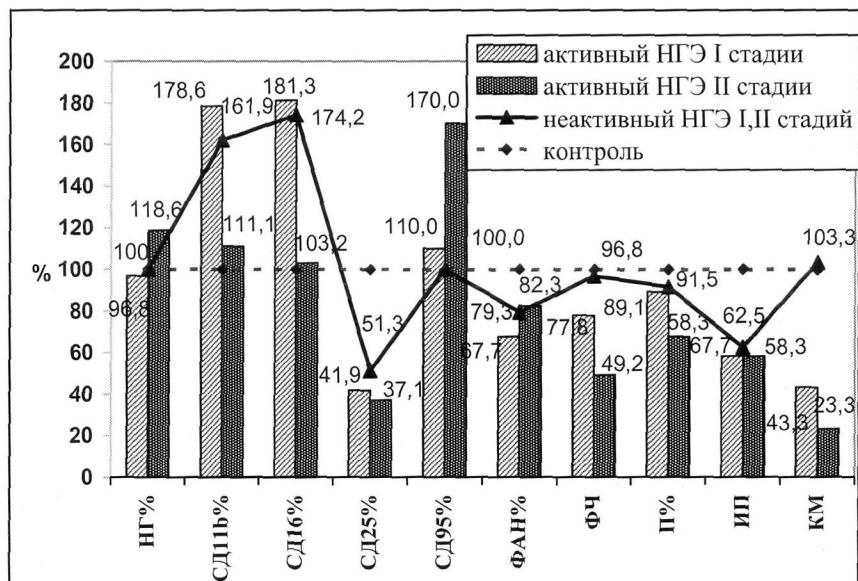


Рис.1 Изменение функциональной активности НГ периферической крови при НГЭ различных стадий и активности (в % от контроля)

В перитонеальной жидкости при неактивном НГЭ I-II стадии имели место признаки общей функциональной депрессии клеток с незначительным увеличением их активности (увеличение CD95+). Следует отметить, что при активном НГЭ данные тенденции были более выражены и имели максимальное значение при II стадии (Рис. 2).

Оценка функционирования нейтрофильных гранулоцитов у больных НГЭ, страдающих бесплодием, свидетельствует об отсутствии достоверных различий между показателями функциональной активности нейтрофильных

гранулоцитов на системном (периферическая кровь) и местном (перитонеальная жидкость) уровне при неактивном НГЭ обеих стадий. Таким образом, при отсутствии признаков активности НГЭ стадия патологического процесса существенно не влияет на характер изменения показателей функциональной активности НГ, в то время как у пациенток с активным НГЭ имеются достоверные различия иммунологических показателей при I и II стадиях.

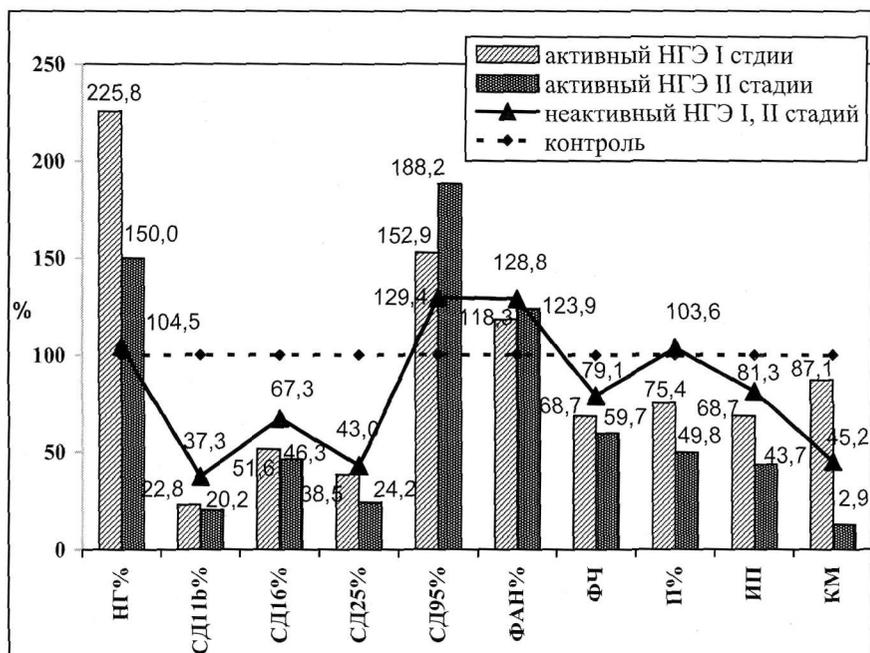


Рис.2 Изменение функциональной активности НГ перитонеальной жидкости при НГЭ различных стадий и активности (в % от контроля)

Сравнение выявленных иммунологических показателей в периферической крови и в перитонеальной жидкости относительно контрольного уровня, принятого за 100 процентов, позволило определить наиболее значимые диагностические маркеры заболевания в зависимости от распространенности и активности процесса: показатели рецепторного аппарата нейтрофилов (CD11b+, CD16+, CD25+, CD95+) и коэффициент мобилизации кислородзависимой микробицидной системы нейтрофилов в стимулированном NBT-

тесте (КМ). Полученные данные функциональной активности нейтрофилов на локальном и системном уровне позволяют использовать для дальнейшего мониторинга результаты исследования только периферической крови.

Иммунологические исследования показали, что в основе нарушений фагоцитарной функции НГ при начальных стадиях НГЭ, сопряженного с бесплодием, определяются достоверные многозвеньевые дефекты клеток в виде депрессии рецепторного аппарата, поглотительной способности и лизиса, обусловленной нарушениями кислородзависимого метаболизма клеток. Установленное нами патогенетически значимое снижение числа нейтрофилов, несущих рецепторы к IL-2 (CD25+), независимо от степени распространения и активности процесса, а также другие выявленные нарушения на системном и локальном уровнях обосновывают целесообразность включения в комплексную терапию данного заболевания иммуномодулятора цитокиновой природы, обладающей плейотропной активностью на различные звенья иммунитета (IL -2) - Ронколейкина как системно, так и местно.

Проведенный сравнительный анализ **клинической эффективности** традиционного лечения начальных стадий НГЭ, сопряженного с бесплодием, и предлагаемой комплексной терапии показал, что после окончания курса терапии в обеих группах имела место положительная клиническая динамика, хотя степень выраженности клинической эффективности в зависимости от метода терапии значительно отличалась.

Наступление беременности при исходном 100%-ном бесплодии наблюдалось в обеих клинических группах в течение всего периода наблюдения. Однако во всех трех подгруппах группы, получавших Ронколейкин, отмечалась достоверно более выраженная положительная разница: уже через 3 месяца у пациенток с неактивным НГЭ, и через 9 месяцев мониторинга - у больных с активным НГЭ. К концу года наблюдения в подгруппе больных неактивного НГЭ I-II стадии жалобы на бесплодие предъявляли всего 5 (22,7%) пациенток основной группы ($P < 0,05$) и 12 (60%) пациенток группы

сравнения ($P < 0,05$). В подгруппе активного НГЭ I стадии к концу года наблюдения беременность наступила у 15 (79%) пациенток основной группы ($P < 0,05$) и у 12 (66,7%) пациенток группы сравнения ($P < 0,05$). То есть, жалобы на бесплодие сохранились у 4 (21,1%) больных, получавших в дополнение Ронколейкин и у 6 (33,3%) больных, получавших только традиционную терапию. В подгруппе II стадии активного процесса к концу года наблюдения беременность наступила у 22 (68,7%) пациенток основной группы ($P < 0,05$) и у 13 (38,2%) пациенток группы сравнения.

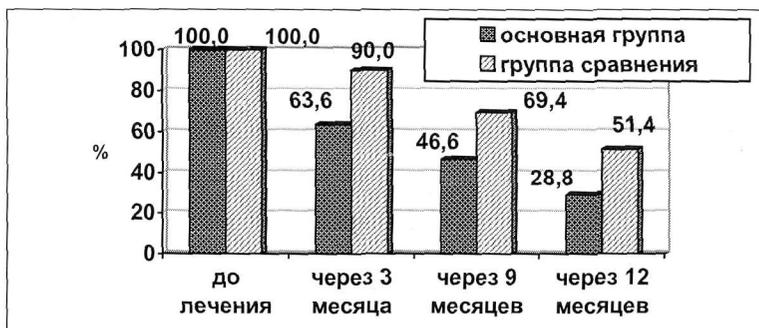


Рис. 3 Динамика бесплодия по клиническим группам в процессе мониторинга

Таким образом, за год наблюдения, больные, получавшие в дополнение к традиционной терапии Ронколейкин реализовали свое желание забеременеть в 1,5 раза чаще, чем пациентки, получавшие только традиционную терапию (52 (71,2%) и 35 (48,6%) соответственно) (Рис. 3).

Следует отметить, что при проведении анализа восстановления детородной функции, у пролеченных больных обеих групп независимо от степени распространения и активности процесса, беременность чаще наступала у пациенток с длительностью бесплодия менее 3 лет и возрастом не старше 25 лет.

Среди пациенток I и II стадий с активным НГЭ сопутствующим клиническим синдромом был болевой. Исчезновение тазовой боли отмечалось в обеих клинических группах, но в группе с введением Ронколейкина достоверно положительная разница наблюдалась уже через 3 месяца и в течение всего после-

дующего периода мониторинга. Между тем, если в группе традиционной терапии за последние 3 месяца у 4 (5,5%) больных был рецидив тазовой боли, то в основной группе положительная динамика отмечалась в течение всего года. Таким образом, исчезновение симптома тазовой боли у пациенток, получавших Ронколейкин, наблюдалось чаще (более, чем в 2 раза) (Рис. 4).

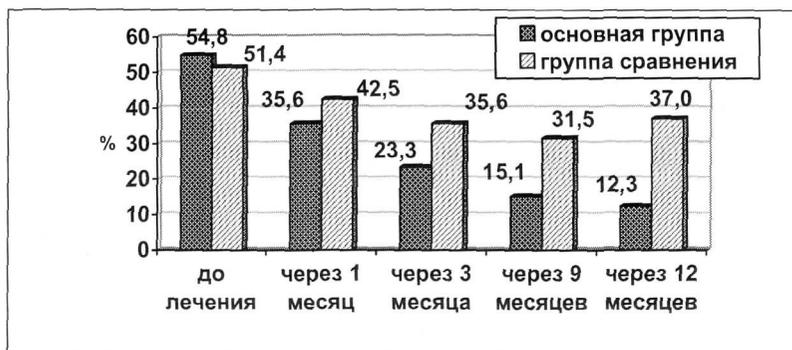


Рис. 4 Динамика симптома тазовой боли по клиническим группам в процессе мониторинга

По симптому диспареунии обнаружена еще более выраженная разница в группах. Так, в подгруппах и I, и II стадий активного НГЭ, получавших дополнительно Ронколейкин, после 3 месяцев наблюдения данный симптом полностью отсутствовал, тогда, как в группе получавших только традиционную терапию, к концу года отмечался рецидив состояния у 3 (4,1%) больных.

Аналогичная динамика отмечена по симптому альгоменореи, который исходно отмечали только больные со II стадией активного НГЭ. К 9-му месяцу мониторинга количество больных в группе, получавших Ронколейкин снизилось до 4 (5,5%), а в группе, получавших традиционную терапию до 9 (12,5%). К концу периода мониторинга у больных, страдающих альгоменореей, в основной группе рецидивов не наблюдалось, а в группе сравнения у 2 (2,7%) пациенток отмечался рецидив.

По-видимому, исчезновение болевого синдрома, либо его значительное уменьшение может быть следствием ограничения локальных «воспалитель-

ных» процессов, приводящих к атрофическим изменениям в зоне эндометриоидного очага и его лизированию [Л.В.Крамарева, 2002].

При оценке нормализации менструальной функции были отмечены те же тенденции. Так, симптом меноррагии достоверно уменьшился во всей группе, получавших Ронколейкин, к 9 месяцу мониторинга и концу года. В подгруппе I стадии активного НГЭ отмечалось полное исчезновение этого симптома. В группе, получавших только традиционную терапию за весь период наблюдения выявлено уменьшение меноррагии всего на 9,7%, из них в подгруппе активного НГЭ II стадии за последние 3 месяца состояние оставалось стабильным, а в подгруппе I стадии активного НГЭ отмечался рецидив у 1 (5,6%) больной (Рис. 5).

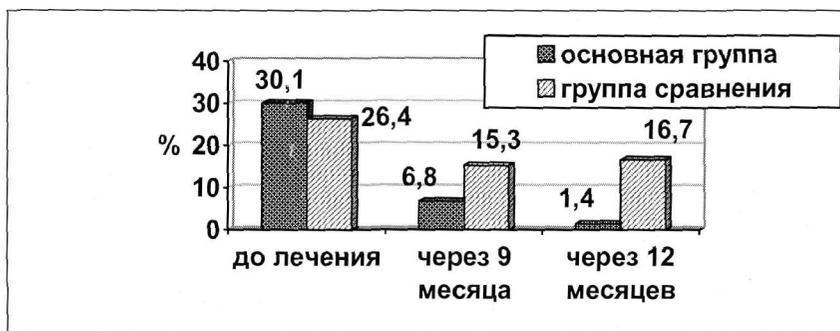


Рис. 5 Динамика симптома меноррагии по клиническим группам в процессе мониторинга

До лечения жалобы на метроррагии предъявляли только пациентки со II стадией активного НГЭ. К концу периода мониторинга у пациенток, получавших Ронколейкин, этот симптом полностью отсутствовал, тогда как, в группе сравнения к 9 месяцу мониторинга он уменьшился почти на 9%, а за последующие 3 месяца был отмечен рецидив у 1 (3%) пациентки.

При определении состояния психоэмоциональной сферы по тестам оценки невротических состояний К.К.Яхина и Д.М. Менделевича (1996) более, чем у 80% больных были выявлены нарушения различной степени тяжести - от лабильного состояния и чувства тревоги до депрессивных и истери-

ческих нарушений, причем при активном процессе - в 100 % случаев. Во всех подгруппах основной группы выраженная положительная динамика восстановления психоэмоционального состояния отмечалась уже на фоне введения Ронколейкина. Данная динамика наблюдалась в течение первых 9 месяцев, и за последующие 3 месяца состояние этих пациенток осталось стабильным. При этом в подгруппе I стадии активного НГЭ в восстановлении психоэмоционального состояния отмечалась положительная динамика в течение первых 3 месяцев мониторинга и далее оставалась стабильной. В группе, получавших традиционную терапию, также наблюдалась положительная динамика, хотя количество пациенток с восстановлением психоэмоциональной сферы было достоверно ниже. При этом, в подгруппах неактивного и I стадии активного НГЭ к концу года наблюдения отмечался рецидив нарушений (у 1 (5,0%) и у 2 (11,1%) пациенток соответственно). В подгруппе II стадии активного НГЭ рецидивов к концу мониторинга выявлено не было.

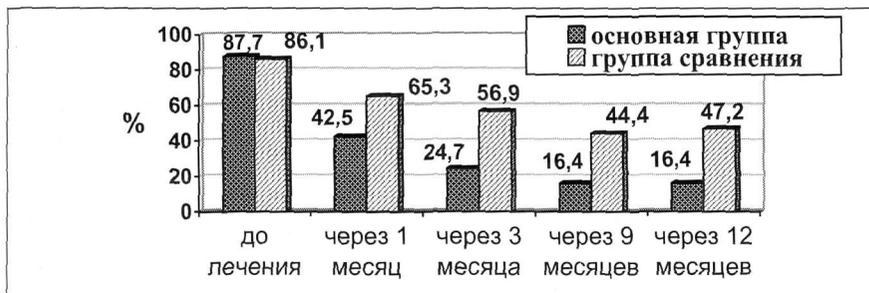


Рис. 6 Динамика регресса психоэмоциональных нарушений по клиническим группам в процессе мониторинга

В целом, восстановление психоэмоционального статуса у больных, получавших Ронколейкин, отмечалось в 1,8 раза чаще, чем в подгруппе, получавших традиционную терапию (у 52 (71,2%) и у 28 (38,9%) больных соответственно) (Рис. 6).

К концу периода мониторинга пациенткам, у которых беременность так и не наступила (19 пациенток, получавших Ронколейкин и 39 пациенток, получавших только традиционную терапию), была предложена контрольная

лапароскопия. При контрольной лапароскопии у 13 пациенток очаги эндометриоза не были обнаружены (у 5 (71,4%) основной группы и 8 (27,6%) – группы сравнения). Среди пациенток исходно с активными формами НГЭ – у 2 (28,6%) группы, получавших Ронколейкин и у 21 (72,4%) пациентки группы сравнения, при проведении контрольной лапароскопии были выявлены единичные эндометриоидные гетеротопии. При этом необходимо отметить, что были выявлены очаги на брюшине и поверхностные очаги на яичниках с признаками активности эндометриоза (полихромная картина гетеротопий). Этим больным было повторно проведено лапароскопическое удаление и (или) коагуляция эндометриоидных гетеротопий с последующей послеоперационной комплексной терапией.

В целом, проведенный сравнительный анализ показал более высокую клиническую эффективность предложенной терапии с введением в комплекс Ронколейкина в виде более частого наступления желанной беременности (в 1,5 раза), более частой ликвидации болевого синдрома, более эффективного восстановления менструальной функции, восстановления состояния психоэмоциональной сферы.

Оценка иммунологической эффективности терапии у больных неактивным НГЭ I-II степени показала, что традиционная комплексная терапия в целом позволяет добиться нормализации показателей функционирования НГ периферической крови пациенток, однако более раннее и эффективное восстановление показателей имело место при включении в комплексную терапию Ронколейкина по предлагаемой схеме (Табл.1). В частности, выявлена выраженная тенденция к нормализации показателей уже через 1 месяц, вхождение их в полуторасигмальную зону нормы – к окончанию 3-го месяца, и полное восстановления таковых - к концу срока наблюдения (12 месяцев). Что же касается активного НГЭ, и, особенно, II стадии, то полной нормализации количества клеток, несущих ранние и поздние маркеры активации (CD25+,CD95+) не было отмечено даже спустя 12 месяцев от начала тради-

ционной терапии. Между тем включение Ронколейкина в состав комплексной схемы лечения больных активным НГЭ I стадии к 9-му месяцу наблюдения позволило достичь желаемых результатов иммунокоррекции в отношении процента CD11b-, CD95-позитивных клеток и КМ, а при активном НГЭ II стадии - и в отношении относительного содержания CD16(+)-НГ и величины КМ.

Таблица 1

Динамика показателей функционирования нейтрофилов периферической крови при лечении больных с неактивным НГЭ I-II стадий (M±m, p)

Показатели	Контроль (n=42)	Группа							
		Основная группа (n=22)				Группа сравнения (n=20)			
		До лечения	После хирургического лечения через:			До лечения	После хирургического лечения через:		
			1 мес	3 мес	12 мес		1 мес	3 мес	12 мес
CD11b(+) НГ, %	12,6± 0,9	20,5± 1,1*	15,1± 0,4*	13,1± 0,2	12,0± 0,6	20,5± 1,1*	21,1± 1,1*	18,3± 1,1*	13,2± 0,8
CD16 (+) НГ, %	15,5± 0,8	27,5± 1,4*	18,4± 0,6*	16,1± 1,3	15,8± 1,0	27,5± 1,4*	25,4± 2,1*	20,2± 1,1*	16,3± 0,8
CD25 (+) НГ, %	31,0± 0,6	16,0± 1,2*	27,0± 1,0*	29,1± 1,7	32,0± 2,2	16,0± 1,2*	15,1± 1,8*	13,2± 1,7*	28,7± 1,8
CD95 (+) НГ, %	10,0± 0,2	9,1± 1,2	11,1± 1,0	10,0± 0,4	9,9± 1,2	9,1± 1,2	12,4± 0,9*	13,3± 1,1*	9,9± 0,6*
КМ	3,0± 1,0	3,0± 0,4	2,9± 0,2	2,7± 0,2	3,0± 0,4	3,0± 0,4	2,0± 0,2*	1,9± 0,4*	2,4± 0,2

Примечание: здесь и далее «*» - достоверность отличий от контроля (p<0,01)

При этом к концу мониторинга у больных, получавших Ронколейкин активным НГЭ имела место полная нормализация функционирования НГ периферической крови (Табл. 2,3). Обнаруженные нами изменения в системе НГ у больных I-II стадий НГЭ, не устраняемые полностью при проведении традиционной терапии, по-видимому, могут приводить к рецидивированию и прогрессированию НГЭ. Об этом могут свидетельствовать выявленные нами рецидивы НГЭ у значительно большего процента женщин, находящихся на традиционной терапии в сравнении с иммуноориентированным лечением.

Таблица 2

Динамика показателей функционирования нейтрофилов периферической крови при лечении больных с активным НГЭ I стадии (M±m, p)

Показатели	Конт роль (n=42)	Группа											
		Основная группа (n=19)						Группа сравнения (n=18)					
		До лечения	После хирургического лечения через:				До лечения	После хирургического лечения через:					
			1 мес	3 мес	9 мес	12 мес		1 мес	3 мес	9 мес	12 мес		
CD11b(+) НГ, %	12,6± 0,9	22,5± 1,4*	17,6± 0,8*	15,3± 1,1*	13,3± 0,9	13,2± 0,9	12,0± 0,1	22,5± 1,8	21,4± 1,8*	18,1± 0,7*	20,5± 2,1*		
CD16(+) НГ, %	15,5± 0,8	28,1± 1,1*	19,1± 0,4*	18,0± 1,1*	17,2± 0,9*	17,2± 0,9*	15,7± 0,5	28,1± 1,1*	25,2± 2,0*	19,3± 1,3*	26,1± 2,2*		
CD25 (+) НГ, %	31,0± 0,4	13,0± 0,3*	19,0± 1,1*	18,1± 2,3*	26,2± 1,2*	26,2± 1,2*	29,2± 0,8	13,0± 0,3*	15,1± 0,4*	19,4± 1,1*	16,3± 0,9*		
CD95 (+) НГ, %	10,0± 0,2	11,0± 0,4*	12,0± 0,3*	12,2± 0,4*	9,2± 0,3	9,2± 0,3	10,0± 0,8	11,0± 0,4*	15,2± 0,6*	15,0± 0,5*	17,1± 1,0*		
КМ	3,0± 1,0	1,3± 0,1*	1,9± 0,1*	2,0± 0,1*	2,5± 0,1	2,6± 0,1	2,9± 0,2	1,3± 0,1*	1,2± 0,1*	2,0± 0,1*	2,0± 0,1*		

Таблица 3

Динамика показателей функционирования нейтрофилов периферической крови при лечении больных с активным НГЭ II стадии (M±m, p)

Показатели	Конт роль (n=42)	Группа											
		Основная группа (n=32)						Группа сравнения (n=34)					
		До лечения	После хирургического лечения через:				До лечения	После хирургического лечения через:					
			1 мес	3 мес	9 мес	12 мес		1 мес	3 мес	9 мес	12 мес		
CD11b(+) НГ, %	12,6± 0,9	14,0± 1,4*	19,2± 1,0*	15,1± 0,7*	14,5± 0,5*	14,4± 0,6*	12,8± 0,2	14,0± 1,4*	11,6± 0,2	14,8± 0,2*	10,8± 0,1*		
CD16(+) НГ, %	15,5± 0,8	16,0± 0,2	18,3± 1,0*	17,0± 1,3	16,3± 0,4	16,4± 0,4	15,1± 0,2	16,0± 0,2	13,3± 0,1*	14,1± 0,1*	12,1± 0,8*		
CD25 (+) НГ, %	31,0± 0,4	11,5± 0,2*	18,1± 0,3*	25,1± 1,2*	28,9± 0,7*	28,8± 0,7*	29,1± 0,4	11,5± 0,2*	12,2± 0,1*	18,3± 0,6*	16,6± 1,1*		
CD95 (+) НГ, %	10,0± 0,2	17,0± 0,9*	16,6± 0,4*	13,2± 0,8*	11,1± 0,4*	11,1± 0,4*	10,6± 0,3	17,0± 0,9*	19,3± 1,0*	15,2± 1,0*	21,1± 1,4*		
КМ	3,0± 1,0	0,6± 0,1*	1,8± 0,1*	2,1± 0,1	2,6± 0,1	2,6± 0,1	3,0± 0,1	0,6± 0,1*	0,6± 0,1*	1,3± 0,1*	1,0± 0,1*		

Таким образом, результаты проведенного исследования позволяют считать Ронколейкин патогенетически обоснованным препаратом выбора для иммуностропной терапии у больных начальными стадиями НГЭ, сопряженным с бесплодием, поскольку его системное и местное введение в комплексе терапии НГЭ является эффективным способом коррекции нарушений иммунитета. При этом наиболее значимым прогностическим маркером эффектив-

ности терапии Ронколейкином следует считать восстановление числа CD25(+)-НГ и коэффициента мобилизации оксидазной биоцидности клеток, отражающего способность клеток к киллингу и иммунному фагоцитозу с его позитивной завершенностью.

При сравнительном анализе клинической и иммунологической эффективности предлагаемой терапии отмечалось, что достигнутая нормализация показателей функционирования системы НГ периферической крови сочеталась с клиническим уменьшением симптомов НГЭ или с их полным устранением с восстановлением фертильности.

Все вышеперечисленное позволяет рекомендовать предлагаемую комплексную терапию начальных стадий НГЭ, сопряженного с бесплодием с системным и местным (внутрибрюшным) применением Ронколейкина в широкую клиническую практику.

ВЫВОДЫ

1. Сочетанное системное и местное применение Ронколейкина в терапии больных с начальными стадиями НГЭ, сопряженного с бесплодием, является патогенетически обоснованным и позволяет повысить эффективность лечения этого заболевания.
2. У больных с начальными стадиями НГЭ, страдающих бесплодием, выявлены значительные нарушения функциональной активности НГ на локальном и системном уровнях. При отсутствии признаков активности НГЭ стадия патологического процесса существенно не влияла на характер изменения показателей функциональной активности НГ, в то время как у пациенток с активным НГЭ имелись достоверные различия иммунологических показателей при I и II стадиях.
3. Дополнительными критериями распространенности и активности НГЭ начальных стадий, сопряженного с бесплодием, а также маркерами мониторинга функциональной активности НГ на фоне проводимой терапии, можно считать: относительное содержание CD11b(+)-, CD16(+)-, CD25(+)-,

CD95(+)-НГ, коэффициент мобилизации оксидазной биоцидности нейтрофилов (КМ) в периферической крови.

4. Проведенные клинико-иммунологические исследования позволили разработать новую комплексную терапию начальных стадий НГЭ, сопряженного с бесплодием, с использованием Ронколейкина на системном и локальном уровнях.

5. Предлагаемая комплексная терапия позволяет добиться более раннего и эффективного восстановления показателей функционирования системы НГ периферической крови.

6. Использование Ронколейкина в лечебном комплексе начальных стадий НГЭ позволило добиться значимых клинических результатов: более частое наступление беременности (в 1,5 раза) и купирование других клинических симптомов НГЭ. Лечение бесплодия наиболее эффективно у пациенток моложе 25 лет с длительностью бесплодия не более 3 лет.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В послеоперационном периоде лечение больных с начальными стадиями НГЭ в качестве монотерапии при неактивном процессе и в сочетании с гормонотерапией агонистами рилизинг-гормонов (бусерелин) при активном течении эндометриоза целесообразно дополнить введением Ронколейкина по следующей схеме: в день операции и на II сутки послеоперационного периода по следующей методике: местно (внутрибрюшинно через микроирригатор) по 0,25 мг, разведенных в 50 мл изотонического раствора NaCl. Одновременно с местным и на IV сутки послеоперационного периода Ронколейкин вводится системно (0,5 мг, растворенного в 2 мл воды для инъекций, подкожно по 0,5 мл в 4 точки передней брюшной стенки).

2. В качестве маркерных показателей распространенности и активности начальных стадий распространения НГЭ, у больных страдающих бесплодием, а также критериев эффективности терапии, возможно использовать следующие показатели нейтрофилов периферической крови: относительное со-

держание CD11b(+)- (рецептор адгезии), CD16(+)- (рецептор цитотоксичности), CD25(+)- (рецептор к интерлейкину-2), CD95(+)-НГ (рецептор апоптоза) и коэффициент мобилизации оксидазной биоцидности НГ (КМ).

Работы, опубликованные по теме диссертации

1. Чобанян А.Г., Хорольская А.Е., Куценко И.И. Опыт применения ронколейкина в комплексной терапии наружного генитального эндометриоза. // Russian Journal of Immunology. – Vol.-9. - Suppl.-4. – Сочи, 2007. – С. 145.
2. Чобанян А.Г., Куценко И.И., Колесникова Н.В. Нарушение функционирования нейтрофильных гранулоцитов на системном и локальном уровне у больных наружным генитальным эндометриозом. // Материалы 9-го всероссийского научного форума «мать и дитя». – Москва, 2007. – С. 569-570.
3. Куценко И.И., Чобанян А.Г., Хорольская А.Е. Эффективность комплексной терапии наружного генитального эндометриоза с использованием ронколейкина у больных, страдающих бесплодием. // Второй международный конгресс по репродуктивной медицине «Репродуктивное здоровье семьи». – Москва: МедиаСфера, 2008. – С. 335-336.
4. Чобанян А.Г., Куценко И.И., Колесникова Н.В. Состояние рецепторной функции нейтрофилов периферической крови и перитонеальной жидкости у больных с наружным генитальным эндометриозом 1-2 степени распространения. // Материалы 2-го регионального научного форума «Мать и дитя». – Сочи, 2008. – С. 231.
5. Колесникова Н.В., Чобанян А.Г., Куценко И.И., Чудилова Г.А. Функциональные дефекты нейтрофильных гранулоцитов при наружном генитальном эндометриозе и их коррекция Ронколейкином. // Russian Journal of Immunology. – Т.-2, N 2-3, 2008.- С. 292.
6. Куценко И.И., Хорольская А.Е., Чобанян А.Г., Колесникова Н.В. Клиническая эффективность Ронколейкина в комплексной терапии перитонеального эндометриоза. // Russian Journal of Immunology. – Т.-2, N 2-3, 2008.-С. 290.
7. Чобанян А.Г., Колесникова Н.В., Куценко И.И., Чудилова Г.А. Нарушение функционирования системы нейтрофильных гранулоцитов при наружном генитальном эндометриозе и их коррекция Ронколейкином // Современные проблемы науки и образования №11,2008,приложение 1.- Материалы юбилейной конференции, посвященной 25-летию перинатального центра МУЗ ГБУ№2 «КМЛДО» г. Краснодар «Актуальные вопросы акушерства, гинекологии, перинатологии» - Анапа 4-5 декабря, 2008.-С.367-368.
8. Куценко И.И., Чобанян А.Г., Хорольская А.Е. Оптимизация лечения больных наружным генитальным эндометриозом, страдающих бесплодием, с использованием цитокинотерапии // Кубанский научный медицинский вестник.-№1, 2009.-С.58-63.

Чобанян Арменак Гарикович

**КОМПЛЕКСНАЯ ТЕРАПИЯ БОЛЬНЫХ НАРУЖНЫМ
ГЕНИТАЛЬНЫМ ЭНДОМЕТРИОЗОМ, СТРАДАЮЩИХ
БЕСПЛОДИЕМ, С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ
ИММУНОКОРРЕКЦИИ**

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Бумага тип. № 2. Печать трафаретная.

Тираж 100 экз. Заказ № 711.

Кубанский государственный университет.

350040 г. Краснодар, ул. Ставропольская, 149,
Центр "Универсервис", тел. 21-99-551.