

НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта РАМН

# **ИММУНОКОРРИГИРУЮЩАЯ ТЕРАПИЯ НАРУЖНОГО ГЕНИТАЛЬНОГО ЭНДОМЕТРИОЗА**

Методическое пособие для врачей

Санкт-Петербург  
2007

# **ИММУНОКОРРИГИРУЮЩАЯ ТЕРАПИЯ НАРУЖНОГО ГЕНИТАЛЬНОГО ЭНДОМЕТРИОЗА**

Методическое пособие для врачей

Санкт-Петербург  
2007

ББК

УДК

Иммуноткорригирующая терапия наружного генитального эндометриоза: Методическое пособие для врачей. — СПб., 2006. — 36 с.

ISBN 978-5-94542-203-2

Авторы:

к. м. н., с. н. с. *М. И. Ярмолинская*,  
член-корр. РАЕН, д. м. н., проф. *С. А. Сельков*

Под редакцией академика РАМН *Э. К. Айламазяна*

Изготовлено ООО «Тактик-Студио».

Подписано в печать 05.03.2007.

Формат 60×88 $\frac{1}{16}$ . Бумага офсетная. Печать офсетная.

Гарнитура Minion. Усл. печ. л. 2,25.

Тираж 5000 экз.

© Коллектив авторов, 2007

© «Тактик-Студио» –  
дизайн, оформление

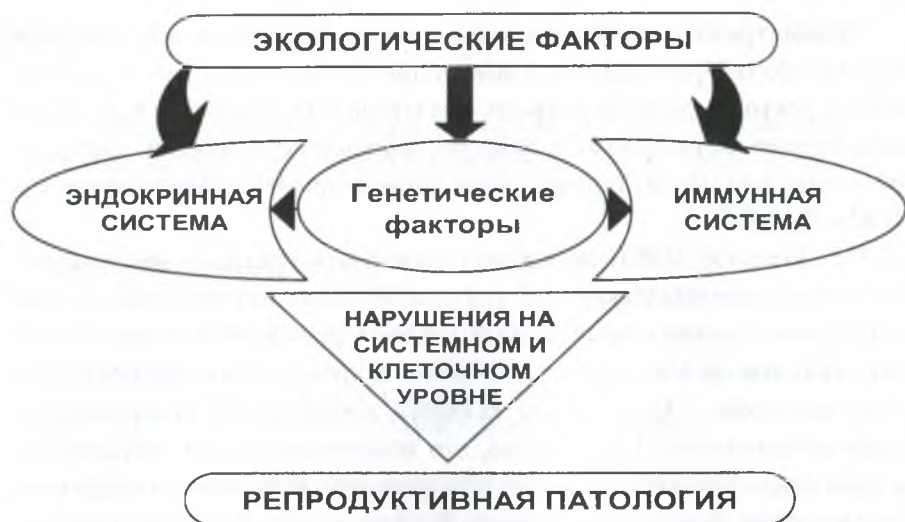
**Эндометриоз** — патологический процесс, формирующийся на фоне нарушенного гормонального и иммунного гомеостаза и характеризующийся ростом и развитием ткани, идентичной по структуре и функции эндометрию, за пределами границ нормальной локализации слизистой оболочки тела матки. Термин «эндометриоз» впервые был предложен в 1892 г. Blair Bell.

P. D. Koninckx (1994) предложил обозначать термином «эндометриоз» только анатомический субстрат, заболевание же, связанное с этим субстратом, рекомендовал назвать «эндометриоидной болезнью», подчеркивая тем самым наличие системных, полиорганных изменений при этой патологии. Эндометриоз является хроническим прогрессирующим заболеванием. Несомненно, это инфильтративный, инвазивный и диссеминирующий процесс, проявляющийся болевым синдромом, дисменореей, бесплодием. Частота бесплодия при всех локализациях генитального эндометриоза примерно в 3–4 раза превышает частоту бесплодия в популяции, а частота самопроизвольного прерывания беременности (чаще в 1-м триместре) колеблется от 10 до 50%.

Генитальный эндометриоз является наиболее частой формой заболевания, при которой патологический процесс локализуется во внутренних и наружных половых органах. При наружном генитальном эндометриозе (НГЭ) гетеротопии локализуются в области наружных половых органов, влагалища и влагалищной части шейки матки, ретроцервикальной области, яичников, маточных труб, брюшины, выстилающей углубления малого таза.

Изучение НГЭ может служить яркой иллюстрацией клинических исследований нарушений функции иммунной системы и эндокринного гомеостаза. Несомненно участие генетических факторов и влияние экологической среды в развитии заболевания.





Существует различные теории происхождения эндометриоза.

1. Транслокационная (имплантационная) теория — перенос клеток эндометрия из полости матки через фаллопиевы трубы на брюшину. Существование этого явления подтверждено как экспериментально, так и при клинических исследованиях. У больных эндометриозом выявлен ряд условий, способствующих ретроградным менструациям. Во-первых, закономерно наблюдается гипотонус маточно-трубного соединения. Во-вторых, у многих больных отмечается своеобразный стеноз шейки матки и другие врожденные аномалии, вызывающие затруднение естественного оттока менструальной крови и повышение давления в полости матки. Считается, что в норме естественные защитные факторы обеспечивают клиренс нормально регургитированного эндометрия. Персистенция же этого «трансплантата», его имплантация и дальнейшее развитие могут осуществляться только при дополнительных условиях: повышенной способности у регургитированных эндометриоидных клеток к адгезии и имплантации, а также недостаточности защитных факторов брюшины, которые долж-

ны способствовать лизису клеток. Эти условия реализуются при наличии воспалительных процессов, нарушения иммунологического статуса и гормональной регуляции, а также генетической предрасположенности.

2. Дизонтогенетическая теория — нарушение эмбриогенеза с аномальными остатками Мюллерова протока продолжает признаваться современными авторами одной из возможных причин развития эндометриозной ткани
3. Метапластическая теория объясняет эндометриоз метаплазией эмбриональной брюшины или целомического эпителия. Теория допускает возможность превращения в эндометриоподобную ткань эндотелия лимфатических сосудов, мезотелия плевры, эпителия канальцев почек и других тканей под влиянием гормональных нарушений, хронического воспалительного процесса и механической травмы.
4. Диссеминация тканей эндометрия из полости матки по кровеносным и/или лимфатическим сосудам.
5. Транслокация эндометрия из полости матки (на брюшину и др.) при хирургических операциях — случайный перенос части тканей эндометрия из обычной области на миометрий, брюшину, другие органы во время операции кесарева сечения, миомэктомии.
6. Развитие эндометриоза в связи с нарушениями гормональной регуляции.

Эндометриоз является гормонозависимым заболеванием, развитие которого происходит на фоне нарушений функционирования гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы. Когда речь идет об эндокринных нарушениях, то обычно констатируют дефицит прогестерона, сочетающийся с относительной или абсолютной гиперэстрогемией. По результатам исследований P. D. Koninckx обнаружено, что низкая концентрация прогестерона в перитонеальной жидкости способствует пролиферации и имплантации эндометриальных клеток. Однако ряд исследователей, изучая

гормональные механизмы развития эндометриоза, установили, что выраженные нарушения функции гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы у больных малыми формами эндометриоза отсутствовали, и применение гормональных препаратов для лечения бесплодия у этих больных не увеличивало частоты наступления беременности.

#### 7. Иммунологическая теория развития эндометриоза.

Многими исследователями обнаружено повышение числа и функциональной активности макрофагов в перитонеальной жидкости у женщин с наружным генитальным эндометриозом. При активации макрофаги секретируют цитокины, простагландины, компоненты комплемента и гидролитические ферменты, регулирующие события в перитонеальной полости. Макрофаги удаляют эритроциты, поврежденные тканевые фрагменты и, вероятно, эндометриальные клетки из перитонеальной полости. Система моноциты—макрофаги в перитонеальной полости, как представляется, являясь частью «системы очистки», имеет значение первой линии клеточного иммунного ответа на присутствие эндометриальных клеток в перитонеальной полости. Очевидно, эндометриоз может развиваться тогда, когда «система удаления» подавлена высоким уровнем ретроградной менструации или когда поврежденная перитонеальная «система удаления» дает возможность имплантации и роста эндометриальных клеток или фрагментов ткани. Другие авторы полагают, что изменения перитонеальных макрофагов могут являться скорее причиной, чем следствием развития наружного генитального эндометриоза (НГЭ).

В последние годы большое внимание уделяется изучению роли цитокинов в патогенезе перитонеального эндометриоза. Цитокины являются посредниками межклеточных взаимодействий, регулируют кроветворение, иммунный ответ, клеточный цикл в различных тканях, участвуют во многих физиологических и патологических процессах. Цитокины включают гемопозитические факторы роста, интерфероны, лимфокины, хемокины, монокины и др.

Имеются данные о повышении уровней фактора некроза опухоли альфа (TNF), интерлейкина-1, интерлейкинов 6, 8 и 15 в перитонеальной жидкости больных эндометриозом. Особый интерес вызывают полученные недавно сведения о том, что эндометриоидная ткань, как и перитонеальные макрофаги при эндометриозе, продуцирует VEGF (фактор роста эндотелия), обладающий мощными ангиогенными свойствами за счет стимуляции пролиферации эндотелиальных клеток. Это может быть одним из факторов выраженного ангиогенеза, являющегося признаком развития болезни. Возможно, заболевание изначально возникает из-за нарушения функций макрофагов и повышенная продукция VEGF активированными макрофагами является первичным фактором возникновения эндометриоза. Wingfield и соавт. выявили повышение показателя пролиферации эндометрия при эндометриозе, что может быть связано с нарушением контроля над этим процессом.

Активность натуральных киллеров (НК-клеток) также может определять развитие эндометриоза. НК-клетки модифицируют и/или лизируют эктопический эндометрий, следовательно, любое нарушение их активности может способствовать возникновению эндометриоза и повышению его инвазивности.

Было выявлено снижение цитотоксичности НК-клеток к аутологичному эндометрию, а также снижение их активности в крови и перитонеальной жидкости. Отмечено более низкое относительное и абсолютное содержание дифференцированных натуральных киллеров в периферической крови больных эндометриозом.

8. Развитие эндометриоза как генетически обусловленной патологии. Генетические аспекты генитального эндометриоза наиболее интенсивно изучаются в последние годы. Наследование при эндометриозе имеет полигенно/мультифакториальный характер. Simpson и соавт. обнаружили, что у сестер, больных эндометриозом, риск развития заболевания в 6 раз превышает таковой у сестер их мужей. Moe и Magnus сообщили о восьмикратном повышении риска среди сестер пациенток по сравнению с сестрами



пациенток контрольной группы. (При проведении гинекологических исследований у родственниц I степени родства эндометриоз был выявлен в 6,9% случаев, при II степени родства — в 2% случаев.) Способ наследования эндометриоза неизвестен, наблюдаемая семейственность эндометриоза свидетельствует о возможности участия в патогенезе заболевания сложных генетических дефектов, касающихся нескольких генов. Возможно, что наличие одного или нескольких дефектов генов отвечает за предрасположенность к развитию эндометриоза.

#### 9. Экологические факторы в развитии эндометриоза.

Известно влияние неблагоприятной экологической обстановки, в том числе загрязнения окружающей среды вредными побочными продуктами промышленного производства (например, диоксином), на возникновение эндометриоза. На это указывает более высокая частота этого заболевания в развитых странах по сравнению с развивающимися.

Учитывая множество различных теорий о происхождении эндометриоза, следует согласиться с I. Brosens (1996) в том, что «эндометриоз остается феноменом, который, как Мона Лиза, обладает способностью скрывать свое настоящее лицо, и нет ничего удивительного в том, что исследователи этого заболевания продолжают высказывать по поводу него различные точки зрения».

В настоящее время существует множество нерешенных аспектов, касающихся этиологии, патогенеза, патофизиологии и, следовательно, тактики ведения больных генитальным эндометриозом.

Роль эндокринных нарушений, как на уровне центральных механизмов регуляции, так и местных факторов, связанных с локальными изменениями уровня гормонов и их рецепции чувствительными клетками, изучена достаточно подробно. Однако, проблема полного излечения эндометриоза до сих пор окончательно не решена, а терапия преследует три основные цели: 1) уменьшение болевого синдрома; 2) увеличение возможности наступления беременности; 3) максимальная отсрочка рецидива заболевания.

В последние годы возникло понимание направления изучения иммунной системы у женщин с эндометриозом, связанных с ее патогенетической ролью в развитии заболевания.

В патогенезе эндометриоза принимают участие различные компоненты иммунной системы, роль которых в те или иные периоды заболевания может иметь первостепенное значение или отодвигаться на второй план.

Наиболее важным, на наш взгляд, является изучение иммунной системы с позиций ее надзорных функций, и в этом плане интерес представляет оценка следующих параметров:

- контроль пролиферации и локализации клеток;
- участие в механизмах неоангиогенеза;
- регуляция процессов апоптоза.

Нарушение регуляции именно этих процессов, т. е. неконтролируемая пролиферация клеток эндометрия, торможение апоптоза и активация неоангиогенеза, в конечном итоге и приводит к формированию эндометриоидных гетеротопий. Именно эти компоненты патогенеза эндометриоза определяют его сходство с опухолевыми процессами.

К факторам, регулирующим пролиферацию и локализацию клеток, относятся молекулы адгезии, ростовые факторы, цитотоксические клетки и интерфероны.

Более 10 лет назад мы начали изучение роли иммунной системы в патогенезе эндометриоза с оценки цитотоксической активности НК-клеток и изменений интерферонового статуса. Именно эти компоненты иммунной системы во многом определяют ее надзорные функции. Оценку цитотоксической активности НК-клеток мы проводили в радиометрическом тесте, где в качестве клеток-мишеней выступали клетки эритромиелоидной линии K-562, меченные тритием [6].

Выбор функциональных тестов был обусловлен их значительно большей чувствительностью, в сравнении с количественным определением различных популяций лимфоидных клеток, в том числе и НК-клеток, изменения которых носили малоинформативный характер.

Обследовано 728 пациенток в возрасте от 19 до 44 лет с НГЭ. Диагноз у всех больных был установлен на основании интраоперационного обследования (657 лапароскопий и 71 чревосечение), а также подтвержден результатами гистологического исследования. Степень распространенности процесса определяли в баллах по пересмотренной классификации Американского общества фертильности (R-AFS). I степень НГЭ была диагностирована у 291 (40%) больной, II степень — у 209 (28,7%), III степень — у 96 (13,2%) и IV степень — у 132 (18,1%) пациенток. Контрольную группу составили 47 здоровых фертильных женщин.

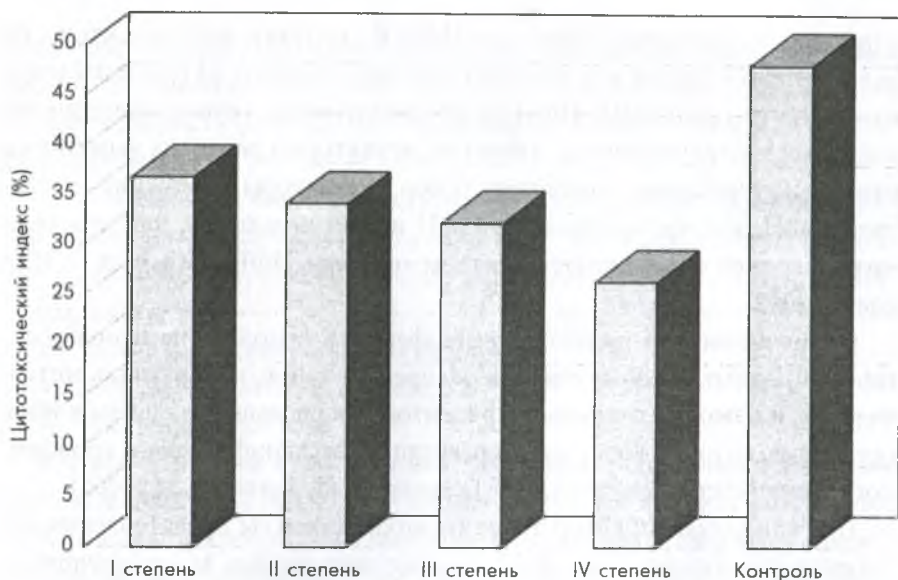
Проводилось исследование цитотоксической активности НК-клеток в периферической крови (ПК) и перитонеальной жидкости (ПЖ) больных с НГЭ и в контрольной группе. Оценку активности НК-клеток проводили в радиометрическом тесте, где в качестве клеток-мишеней выступали клетки эритромиелоидной линии К-562, меченные тритием.

У пациенток с НГЭ отмечалось достоверное снижение активности НК-клеток ПК и ПЖ по сравнению с показателями в контрольной группе. Цитотоксический индекс (ЦИ) НК-клеток отрицательно коррелировал ( $r = -0,46$ ;  $p < 0,01$ ) со степенью распространенности заболевания. Обнаружено, что ЦИ НК-клеток в перитонеальной жидкости соответствовал данному показателю в периферической крови.

Таким образом, развитие эндометриоза характеризуется прогрессирующим снижением цитотоксической активности НК-клеток периферической крови и перитонеальной жидкости, коррелирующим со степенью распространенности заболевания и наиболее выраженным у женщин с IV стадией заболевания (рис. 1).

Возможно, снижение цитотоксической активности НК-клеток может увеличивать вероятность пролиферации эндометриальных клеток и их локализации за пределами матки, в том числе на поверхности брюшины. Низкий уровень цитотоксического потенциала на местном уровне не может сдерживать неконтролируемую пролиферацию клеток.

Интерфероновый статус также оценивали в биологическом тесте, где в качестве тест-культуры использовали линейные клетки карци-



*Рис. 1. Цитотоксический индекс NK-клеток у пациенток с НГЭ в зависимости от степени распространенности заболевания (по классификации R-AFS) и в контрольной группе*

номы легких L-41, чувствительные к вирусу везикулярного стоматита. Индукцию интерферона  $\alpha/\beta$  лейкоцитами периферической крови проводили вирусом болезни Ньюкасл, продукцию  $\gamma$ -интерферона индуцировали фитогемагглютинином или стафилококковым энтеротоксином [1].

Известно, что интерфероны являются группой белков различного происхождения, объединенных общим свойством — наличием противовирусной активности. Кроме того, интерфероны обладают способностью регулировать различные клеточные функции и активировать защитные механизмы макроорганизма против инфекций и раковых клеток.

В настоящее время идентифицировано несколько типов ИФН, имеющих как структурные, так и функциональные различия. Близкие по



строению и функциям ИФН- $\alpha$  и ИФН- $\beta$  синтезируются практически всеми типами клеток и в большей степени отвечают за неспецифическую защиту организма. ИФН- $\gamma$ , продуцируемый только иммунными клетками, в первую очередь является регулятором развития иммунного ответа. Интерфероны различных типов, регуляторы продукции и действия ИФН, клетки-продуценты ИФН и клетки-мишени для действия интерферонов объединяют понятием «система ИФН» (Киселев О. И. и соавт., 2002).

Физиологическая индукция интерферонов основана на использовании природных путей активации экспрессии генов, кодирующих интерфероны, и в первую очередь тех рецепторов и сигнальных систем клеток организма, которые вовлечены в регуляцию неспецифического врожденного иммунитета (Киселев О. И., Ткаченко Б. И., Ершов Ф. И., 2005).

Под влиянием ИФН- $\alpha/\beta$  активируются процессы представления антигенов со стороны всех типов пораженных клеток за счет усиления экспрессии молекул МНС I. Кроме того, ИФН- $\alpha/\beta$  повышают активность систем неспецифического (натуральные киллеры), и специфического (цитотоксические Т-лимфоциты) уничтожения клеток, а также системы фагоцитоза.

ИФН- $\gamma$  имеет гораздо более широкий спектр иммуномодулирующего действия и является одним из основных медиаторов иммунитета, который не только запускает начальные стадии иммунного ответа, но и определяет направленность его развития. Действуя совместно с другими цитокинами, синтез которых также контролируется с его участием, ИФН- $\gamma$  приводит к активации специфических клонов Т-хелперов-I. В результате этого запускается каскад иммунологических реакций, результатом которых является активация Т-клеточного иммунитета, системы моноцитов/макрофагов, системы натуральных киллеров и нейтрофильных фагоцитов. Кроме того, ИФН- $\gamma$  участвует в регуляции процессов пролиферации В-лимфоцитов и оказывает влияние на синтез различных классов специфических антител.

Стоит отметить, что ИФН- $\alpha/\beta$  также обладает иммуномодулирующим действием, аналогичным ИФН- $\gamma$ , который в свою очередь

способен оказывать влияние на клетки, соответствующее действию ИФН- $\alpha/\beta$ . Вышеперечисленные процессы обеспечивают слаженность и эффективность работы интерферонов как самостоятельной защитной системы.

В настоящий момент основными биологическими эффектами интерферонов, которые могут быть патогенетически обоснованы в качестве иммуномодулирующей терапии наружного генитального эндометриоза, являются:

- активация цитотоксических клеток;
- подавление неоангиогенеза;
- индукция апоптоза.

Интерфероновый статус — это характеристика функционального состояния системы ИНФ, получаемая на основе анализа результатов определения некоторых параметров системы интерферонов. Нельзя судить об активности системы ИФН только по одному показателю. Адекватно оценить состояние системы ИФН можно, лишь имея совокупность данных о содержании интерферонов во внутренних средах организма и способности клеток продуцировать различные типы ИФН при соответствующих условиях.

Активность ИФН выражается в международных единицах активности на 1 мл сыворотки крови или индукционной системы (МЕ/мл).

Своеобразный характер носят изменения интерферонового статуса у больных НГЭ. Было отмечено достоверное повышение уровня общего сывороточного интерферона у всех больных с эндометриозом по сравнению с контрольной группой ( $p < 0,05$ ). Не выявлено достоверных различий между данным показателем и степенью распространенности процесса. В ПЖ уровень общего сывороточного интерферона был достоверно ниже его уровня в ПК. При анализе показателей интерферонового статуса у больных НГЭ было отмечено достоверное снижение способности лимфоидных клеток к секреции  $\alpha/\beta$  и  $\gamma$ -интерферонов, наиболее выраженное у пациенток с IV степенью НГЭ (способность продуцировать ИФН- $\alpha/\beta$  была ниже на 66,3%, способность к секреции ИФН- $\gamma$  — на 84,2% меньше, чем в контрольной группе).

На фоне повышенного содержания общего сывороточного интерферона происходит снижение способности к продукции как  $\alpha$ , так и  $\gamma$ -интерферонов, зависящее от стадии эндометриоза (рис. 2, 3).

Некоторое повышение способности к продукции  $\alpha$ - и  $\gamma$ -интерферонов у пациенток с III степенью эндометриоза в сравнении с аналогичными показателями у женщин с I и II степенями заболевания связано, вероятно, с включением резервных механизмов и вовлечением новых популяций клеток, продуцирующих интерферон. Но уже при IV степени распространенности эндометриоза отмечается срыв адаптации с фактическим истощением способности лейкоцитов периферической крови к продукции интерферонов.

Полученные данные имеют важное практическое значение, связанное с возможностью выбора иммуномодулирующей терапии. В случае, когда интерферонпродуцирующая активность лейкоцитов сохранена, целесообразным является применение индукторов интерферона, что мы и использовали, добиваясь существенных успехов.

При оценке эффективности традиционного лечения НГЭ лекарственными препаратами определено, что гормональная терапия оказывает временный эффект. Результаты контрольных лапароскопий показали, что в настоящее время группа агонистов гонадотропин-рилизинг гормона (золадекс, бусерелин-депо, люкрин-депо) является наиболее эффективной по сравнению с антагонистом гонадотропинов даназолом, прогестагенами, а также комбинированными оральными контрацептивами. Однако и после лечения агонистами-ГнРГ отмечаются рецидивы заболевания.

Для повышения эффективности терапии генитального эндометриоза в качестве иммуномодулятора направленного действия был использован циклоферон («Cycloferonum») — индуктор  $\alpha$ - и  $\gamma$ -интерферонов, препарат акридонового ряда («Полисан», Санкт-Петербург). Препарат относится к группе низкомолекулярных синтетических индукторов интерферона, обладает мягким пролонгированным иммунокорректирующим эффектом.

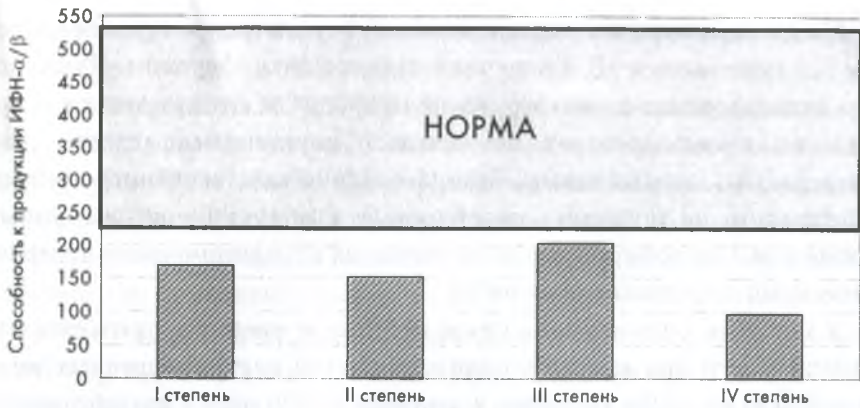


Рис. 2. Способность лейкоцитов ПК к продукции ИФН- $\alpha/\beta$  в зависимости от степени распространенности эндометриоза (по классификации R-AFS)

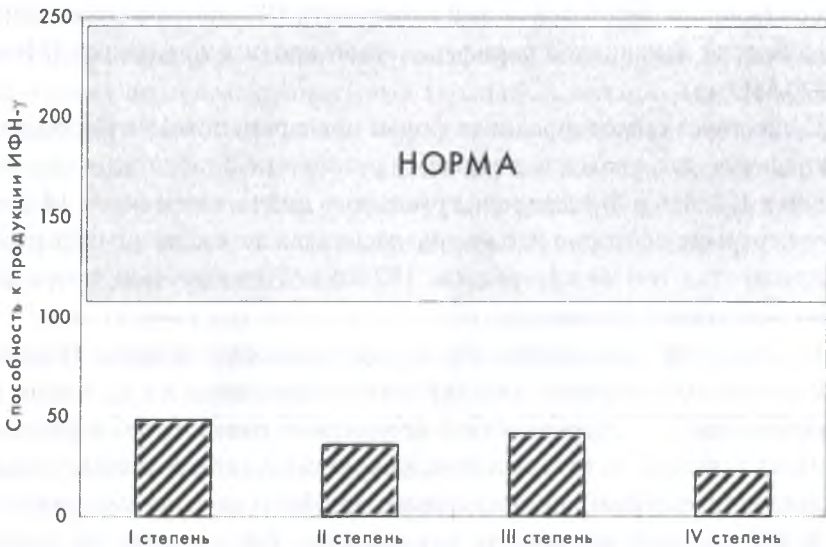


Рис. 3. Способность лейкоцитов ПК к продукции ИФН- $\gamma$  в зависимости от степени распространенности заболевания (по классификации R-AFS)



На основании выявленных изменений параметров иммунной системы 526 пациенток с НГЭ получили лечение циклофероном. Известно, что использование циклоферона не приводит к его кумуляции в организме; также препарат не обладает пирогенным, аллергенным, мутагенным, тератогенным, эмбриотоксическим и канцерогенным действиями, не обладает способностью к индукции аутоиммунных процессов. Циклоферон хорошо сочетается с традиционными терапевтическими средствами лечения [3].

У больных с генитальным эндометриозом введение препарата начинали с 1-го дня менструального цикла (10 внутримышечных инъекций, 250 мг 12,5% раствора в ампулах по 2,0 мл по разработанной нами схеме: первые 5 инъекций (по 2 мл каждая) на 1, 2, 4, 6 и 8-й дни менструального цикла, следующие 5 инъекций — после двухнедельного перерыва один раз в день с тем же интервалом).

Назначение индуктора интерферона циклоферон целесообразно при сниженной цитотоксической активности НК-клеток и сохраненной способности лейкоцитов периферической крови к продукции  $IFN-\alpha/\beta$  ( $\geq 120$  МЕ/мл).

Существует таблетированная форма препарата по 0,15 г. Перорально циклоферон назначался в следующем режиме: по 2 таблетки — два раза в день в 1, 2, 4, 6 и 8-й дни менструального цикла, затем после 14-дневного перерыва повторно использовалась такая же ежедневная дозировка препарата с тем же интервалом. 157 пациенток получили препарат в таблетированной форме.

Циклоферон применялся после хирургического лечения (коагуляция очагов эндометриоза, цистэктомия, адгезиолизис и т. д.) в качестве монотерапии или в сочетании с агонистами гонадотропин-рилизинг гормона золадексом, бусерелином, люкрином, с антагонистами гонадотропинов (даназолом), прогестагенами (дюфастоном, оргаметрилом).

У 202 больных назначение циклоферона было нецелесообразно в связи с чрезвычайно низкой лейкоцитарной продукцией интерферонов  $\alpha/\beta$  и  $\gamma$  *in vitro*. 118 пациенток этой группы получали инъекции рекомбинантного  $\alpha_2$ -интерферона (5 внутримышечных инъекций по 1 млн ЕД

через день с 1-го дня менструального цикла) в качестве заместительной интерферонотерапии. У 84 пациенток применяется также виферон в свечах, содержащих 500 000 МЕ и 1 млн МЕ человеческого рекомбинантного интерферона альфа-2 $\beta$  соответственно, аскорбиновую кислоту, токоферола ацетат, масло какао. Препарат используется по следующей схеме: по 1 свече per rectum дважды в день в течение 5 дней, затем после двухнедельного перерыва рекомендуется повторный курс лечения. При ректальном применении виферона наблюдается более длительная циркуляция в крови интерферона альфа-2 $\beta$ , чем при в/м или в/в введении препаратов рекомбинантного интерферона альфа-2 $\beta$ . Кроме того, на фоне терапии вифероном отсутствуют побочные эффекты (повышение температуры, лихорадка, гриппоподобные явления), возникающие при парентеральном введении препаратов интерферона.

Эффективность проводимого лечения оценивалась как клинически, так и на основании повторных лабораторных исследований. Контрольное изучение цитотоксической активности НК-клеток и показателей интерферонового статуса проводилось через 14 дней после окончания иммуномодулирующей терапии, а затем через 7–9 месяцев со дня оперативного лечения (через 2–3 месяца после завершения курса гормональной терапии). У пациенток, получивших повторные курсы иммуномодулирующей терапии, были выполнены дополнительные контрольные исследования вышеперечисленных показателей состояния иммунной системы.

После лечения циклофероном у всех пациенток отмечалось возрастание цитотоксического индекса ( $p < 0,05$  для всех групп). При I степени — до  $46,7 \pm 1,4\%$ , при II степени — до  $48,5 \pm 1,5\%$ , при III степени — до  $49,3 \pm 1,5\%$ , при IV степени выявлено наиболее значительное изменение цитотоксического индекса — до  $52,3 \pm 1,6\%$ .

Следует отметить, что лечение рекомбинантным IFN- $\alpha_2$  не приводило к повышению функциональной активности НК-клеток у больных с НГЭ.

У 10 пациенток, получавших монотерапию даназолом без добавления иммуномодуляторов, цитотоксический индекс НК-клеток

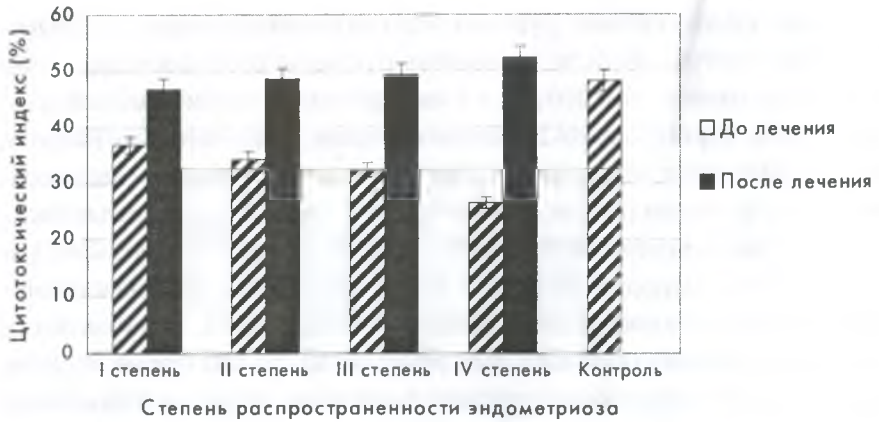


Рис. 4. Цитотоксический индекс NK-клеток у больных с НГЭ до и после лечения циклофероном в зависимости от степени распространенности заболевания (по классификации R-AFS)

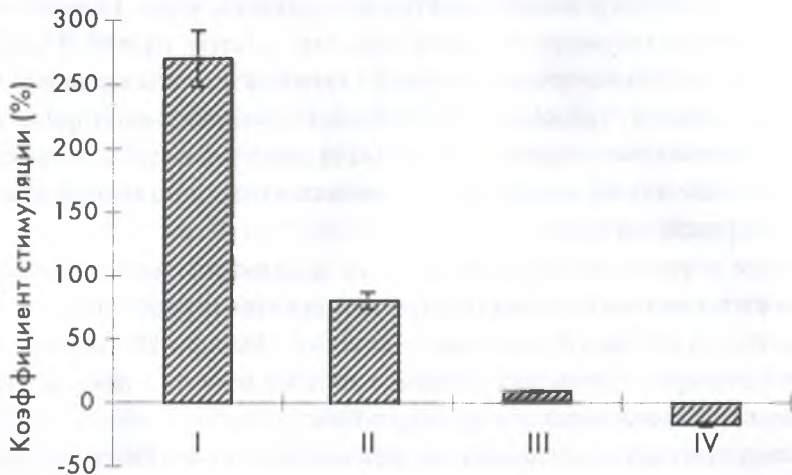


Рис. 5. Изменение способности лейкоцитов ПК к продукции IFN- $\alpha/\beta$  под влиянием терапии циклофероном в зависимости от степени распространенности заболевания (по классификации R-AFS)

практически не изменялся (у 4 больных) или же наблюдалось снижение функциональной активности НК-клеток (у 6 пациенток), что не противоречит данным других авторов (P. Viganò et al., 1992). При этом отсутствие или отрицательное влияние даназола на иммунологические показатели соответствовало и низкой клинической эффективности препарата.

После проведенной терапии уровень общего сывороточного IFN при I степени НГЭ составил  $26,2 \pm 2,2$  МЕ/мл, при II степени —  $24,7 \pm 1,9$  МЕ/мл, при III степени —  $22,4 \pm 2,1$  МЕ/мл, при IV степени эндометриоза —  $19,3 \pm 1,9$  МЕ/мл.

Для более объективной количественной оценки полученного эффекта лечения циклофероном нами был введен коэффициент стимуляции (КС), с помощью которого можно рассчитывать прирост способности лимфоидных клеток к продукции интерферонов. Расчет производили по следующей формуле:

$$\text{Коэффициент стимуляции (КС)} = \frac{V_k - V_n}{V_n} \times 100\%,$$

где  $V_k$  — показатель после лечения,  $V_n$  — показатель до лечения.

При I степени НГЭ коэффициент стимуляции для IFN- $\alpha/\beta$  равен  $273,2 \pm 22,7\%$ , при II степени —  $86,4 \pm 7,2\%$ , при III степени —  $9,8 \pm 0,8\%$ , при IV степени отмечалась отрицательная динамика — КС =  $-19,3 \pm 1,7\%$ . Полученные закономерности отражены на рис. 5.

Полученные результаты показывают, что у пациенток с эндометриозом I и II степени сохраняются высокие резервные возможности к продукции лейкоцитами IFN- $\alpha/\beta$ , при III степени заболевания коэффициент стимуляции крайне невелик, что свидетельствует об ограниченных резервных возможностях к продукции интерферона при данной стадии эндометриоза, а при IV степени выявлено снижение способности лейкоцитов к продукции IFN- $\alpha/\beta$  на фоне применения циклоферона.

После лечения циклофероном у всех пациенток наблюдалась увеличение продукции интерферона- $\gamma$ , особенно выраженное при II и IV степенях заболевания. Коэффициент стимуляции при I степени НГЭ



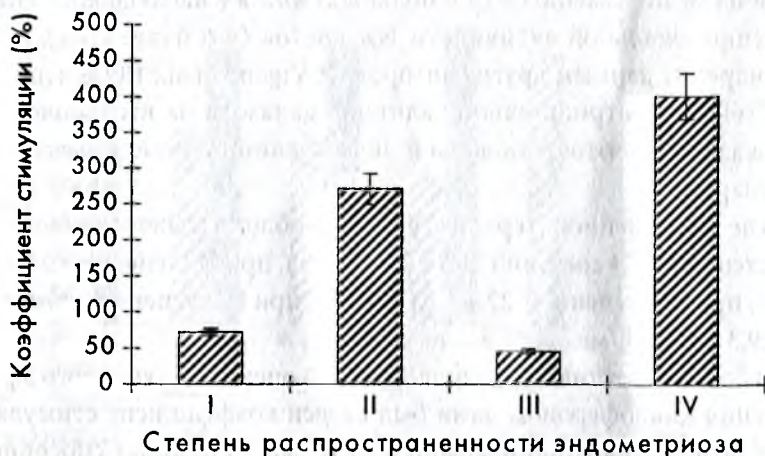


Рис. 6. Изменение способности лейкоцитов ПК к продукции IFN- $\gamma$  под влиянием терапии циклофероном в зависимости от степени распространенности заболевания (по классификации R-AFS)

составил  $74,6 \pm 6,2\%$ , при II степени —  $277,4 \pm 26,1\%$ , при III степени —  $42,5 \pm 4,2\%$ , при IV степени —  $406,4 \pm 35,4\%$ .

Полученные данные свидетельствуют о том, что лечение циклофероном приводило к положительному результату практически у всех пациенток, за исключением способности к продукции интерферона  $\alpha/\beta$  у больных с IV степенью распространенности эндометриоза. Можно предполагать, что длительная и интенсивная стимуляция лимфоидных клеток при тяжелых формах заболевания приводит к устойчивой их рефрактерности к другим стимулам. Возможно также, что именно предшествующие дефекты лимфоидных клеток, характеризующиеся низкой способностью к ответу на индуцирующие факторы, способствуют прогрессированию заболевания.

У 7 (из 27) больных, получавших только циклоферон, через 6 месяцев после окончания курса лечения были проведены контрольные

лапароскопии. В четырех случаях очагов эндометриоза обнаружено не было, у трех пациенток наблюдалось значительное уменьшение степени распространенности процесса. У остальных пациенток, получавших монотерапию циклофероном, контрольные лапароскопии не проводились в связи с полным отсутствием клинических проявлений эндометриоза. У 9 больных после проведения монотерапии циклофероном наступила беременность.

Наиболее перспективной для назначения индукторов интерферона нам представляется группа больных, резистентных к проведенному ранее комбинированному лечению эндометриоза (хирургическое с последующим приемом антагонистов гонадотропина в течение 5–6 месяцев). У 4 больных из этой группы через полгода после проведения монотерапии циклофероном были выполнены контрольные лапароскопии. У одной пациентки очагов эндометриоза обнаружено не было, у трех — было выявлено лишь по единичной гетеротопии. У 19 больных, получавших циклоферон на фоне приема антигонадотропинов или прогестагенов, при проведении повторных лапароскопий также был отмечен положительный эффект.

Таким образом, назначение индукторов интерферона, в частности циклоферона, является важным компонентом терапии НГЭ. Наш 12-летний опыт применения циклоферона в комплексной терапии эндометриоза показал его высокую эффективность и безопасность и позволяет рекомендовать этот препарат в качестве действенного средства патогенетической терапии. Данные результаты еще раз подчеркивают необходимость назначения и проведения иммуномодулирующей терапии под строгим контролем за состоянием параметров иммунной системы.

После лечения индуктором интерферонов циклофероном у всех пациенток отмечалось возрастание ЦИ НК-клеток практически до нормальных значений. Терапия приводила к повышению способности лимфоидных клеток к выработке интерферона- $\alpha/\beta$  у всех групп пациенток, за исключением больных с IV степенью распространенности эндометриоза.

В то же время заместительная терапия генноинженерными интерферонами актуальна у пациенток с выраженной депрессией синтеза интерферонов. И этот вывод, сделанный нами около 10 лет назад, получил подтверждение в последние годы. Данные литературы свидетельствуют об успешном интраперитонеальном введении интерферонов с целью лечения эндометриоза [4, 5].

Несмотря на несомненную важность оценки системных факторов иммунитета, наибольший интерес представляет изучение процессов, происходящих местно, в брюшной полости. Именно на поверхности брюшины разыгрываются наиболее драматические события, от которых зависит прогрессирование заболевания или регресс эндометриодных гетеротопий. Наиболее вероятно, что процессы имплантации эндометриодных клеток в необычном месте во многом определяются как их взаимодействием с мезотелиальными клетками, так и состоянием микроокружения, в первую очередь перитонеальных макрофагов, как наиболее активного в секреторном и функциональном отношении компонента. Это касается их цитотоксического и секреторного потенциалов. В этом плане огромное значение может иметь динамика и интенсивность продукции различных цитокинов, в том числе ростовых факторов в области развития патологических очагов.

Как известно, цитокины, будучи плюрипотентными биологически активными молекулами, могут во многом определять судьбу эндометриодных клеток в брюшной полости. Они могут индуцировать процессы пролиферации клеток и супрессировать их, активировать неопластический ангиогенез и блокировать его. А именно от баланса этих процессов в конечном итоге и зависит судьба попавших в необычное микроокружение эндометриальных клеток — произойдет ли их элиминация, или пролиферативные механизмы приведут к прогрессированию заболевания и образованию гетеротопий.

Мы проанализировали содержание некоторых цитокинов в супернатантах органотипических культур гетеротопий, ткани эндометрия и перитонеальной жидкости у женщин с наружным генитальным эндометриозом различной степени распространенности. Забор материала про-



водился во время лапароскопии, подтверждавшей основной диагноз и дающей возможность провести лечебные мероприятия. Контрольную группу составили женщины, обратившиеся для хирургической стерилизации.

При анализе содержания интерлейкина  $1\beta$ , IL-6 и IL-8 в супернатантах культур эндометриоидных гетеротопий получена очень похожая динамика их изменения в зависимости от степени распространенности эндометриоза. Увеличение содержания провоспалительных цитокинов IL- $1\beta$  и IL-8 с прогрессированием заболевания связано, вероятно, с усилением местных воспалительных реакций, а также с возможной их ролью, особенно IL-8, в индукции пролиферативных процессов и в стимулировании неоангиогенеза, что имеет значение для развития аномального гистогенеза.

В то же время увеличение продукции IL-6, являющегося оппозитным IL- $1\beta$  и обладающего проопухолевым потенциалом, может свидетельствовать о включении механизмов, подавляющих воспалительную реакцию и стимулирующих пролиферативные процессы.

Некоторое снижение продукции интерлейкинов у женщин с эндометриозом IV степени распространенности в сравнении с аналогичными показателями при III степени, вероятно, связано с общим истощением синтетической активности клеток или их количества в тканях гетеротопий. Содержание IL-2 прогрессивно увеличивалось с развитием заболевания, достигая максимума при IV степени распространенности эндометриоза. Возможно, это связано с компенсаторными реакциями, направленными в том числе на стимуляцию цитотоксических эффектов по отношению к эктопическим эндометриоидным клеткам.

При тяжелых формах заболевания также наблюдалось увеличение уровня продукции васкулоэндотелиального фактора (VEGF) почти на 80% по сравнению с более легкими формами эндометриоза. Одновременно снижается уровень трансформирующего фактора роста (TGF- $\beta$ ), играющего роль в сдерживании ангиогенеза.

С целью определить соответствие продукции цитокинов эндометриоидными гетеротопиями и тканью эндометрия мы определяли



содержание цитокинов в супернатантах органотипических культур эндометрия.

При этом было отмечено несколько более высокое содержание всех цитокинов в супернатантах культур эндометрия в сравнении с уровнем цитокинов, продуцируемых в гетеротопиях. Связано это, вероятно, в первую очередь с большим числом функционально активных клеток в единице объема культивируемой ткани.

При этом, как и при культивировании гетеротопий наблюдалась общая закономерность — при распространенном эндометриозе содержание IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, IL-2 было существенно выше, чем при малых формах заболевания. (рис. 7–10). Это свидетельствует об общих механизмах регуляции продукции цитокинов, которые и реализуются на местном уровне.

Следует также отметить, что, за исключением уровней IL-1 $\beta$  и TNF, содержание всех других изученных цитокинов было существенно выше, чем их количество в супернатантах культур эндометрия, полученных у здоровых женщин.

Увеличение содержания VEGF в супернатантах культур аутопического эндометрия при распространенных формах эндометриоза сопровождалось уменьшением концентрации TGF- $\beta$ . Аналогично анализу результатов определения этих ростовых факторов, секретируемых гетеротопиями, мы расценивали это как усиление васкулогенного потенциала эндометриальной клетки у женщин с эндометриозом.

С учетом важной роли микроокружения в развитии эндометриальных гетеротопий, мы оценивали содержание цитокинов в перитонеальной жидкости (ПЖ) у женщин с эндометриозом в сравнении с аналогичным показателем у здоровых женщин.

При анализе образцов ПЖ отмечено достоверное повышение уровней IL-1 $\beta$ , TNF, IL-6 у больных эндометриозом по сравнению с контрольной группой. При этом содержание TNF превышало в 7, а IL-6 в 2 раза аналогичные показатели у здоровых женщин. Учитывая, что основным ресурсом для синтеза цитокинов в перитонеальной жидкости являются макрофаги, можно предположить, что именно эти клетки оп-

ределяют уровень «комфортности» для существования эктопического эндометрия.

В то же время содержание IL-2 и IL-8 в ПЖ больных с эндометриозом соответствовало аналогичным показателям у здоровых женщин, несмотря на распространенность процесса.

Именно это было основанием для использования генноинженерного IL-2 в качестве лечебного препарата, дополнительно активирующего цитотоксические функции иммунной системы и уменьшающего риск развития рецидивов заболевания.

Проведенные исследования позволили сделать вывод о возможной роли ангиогенных факторов в развитии эндометриоза. Об этом свидетельствует повышение содержания VEGF, IL-8 и снижение продукции TGF- $\beta$  клетками как эндометриоза, так и эктопического эндометрия.

В экспериментах по оценке влияния ПЖ на культуру эндотелия мы выявили увеличение пролиферативной активности эндотелиальных клеток при культивировании в среде, кондиционированной перитонеальной жидкостью женщин, больных эндометриозом. Исследования проводили на культуре эндотелиальных клеток EA.HY926 на проточном цитофлюориметре Faxtrake с использованием программы ModFit 3.0.

Результаты наших исследований в целом подтвердили участие иммунной системы в патогенезе эндометриоза как заболевания с опухолеподобными механизмами развития. Об этом свидетельствуют изменения компонентов иммунной системы, регулирующих процессы пролиферации как на системном, так и на местном уровне. Причем именно локальные изменения баланса цитокинов и ростовых факторов определяют направление развития процесса — либо в сторону регресса гетеротопии, либо в сторону прогрессирования заболевания.

Исследования возможностей селективной стимуляции защитных функций мононуклеарных фагоцитов и цитотоксических лимфоцитов с использованием активирующих цитокинов и их ансамблей не только подтвердили патогенетическое значение нарушений иммунной системы, но и позволили определить новые подходы в лечении больных

с эндометриозом. Нами были с успехом использованы иммуномодуляторы — циклоферон, реаферон, виферон, ронколейкин в комплексной терапии генитального эндометриоза. Эффективность терапии оценивалась не только на основании данных клинико-лабораторного исследования, но также и по результатам контрольных лапароскопий.

О том, что наружный генитальный эндометриоз является хроническим рецидивирующим заболеванием, свидетельствует следующий клинический пример (период наблюдения за пациенткой составил 12 лет).

Больная Н. Н., 33 лет, поступила на отделение оперативной гинекологии НИИ АГ им. Д. О. Отта с жалобами на периодические тянущие боли внизу живота, усиливающиеся накануне менструации в течение последних 5 лет. Менструальный цикл без особенностей. В анамнезе: 1 срочные роды в 1984 году и 1 искусственный аборт при сроке беременности 8/9 недель в 1987 году, без осложнений. В беременности не заинтересована. Из перенесенных заболеваний: большое количество детских инфекций, частые ОРВИ, ангины, НЦД по гипотоническому типу, хр. пиелонефрит. Отмечена пищевая аллергия (по типу крапивницы) на цитрусовые и грибы.

16.06.94. Произведена минилапаротомия с лапароскопическим пособием (и/б 2877–94).

Обнаружено: матка обычных размеров и окраски, правильно расположена. Правая маточная труба распластана на яичнике и спаяна с брюшиной Дугласова кармана. Правый яичник превращен в эндометриоидную кисту, размерами 6,5×6,0 см, подпаянную к заднему листку правой широкой маточной связки. Содержимое кисты темно-коричневого цвета. Левая маточная труба без особенностей. Левый яичник содержит желтое тело, на поверхности яичника обнаружено 2 очага эндометриоза. Также выявлены множественные эндометриоидные гетеротопии на задних листках широких маточных связок.

Установлен диагноз: НГЭ IV степени.

Произведено: коагуляция очагов эндометриоза. Резекция правого яичника. Биопсия эндометрия (на 16-й день менструального цикла).

Результаты гистологического исследования: 1) эндометриоидная киста правого яичника; 2) эндометрий ранней стадии фазы секреции.

Больная получила курс лечения даназолом в течение 6 месяцев. 3 месяца пациентка принимала даназол по 400 мг/сут, последующие 3 месяца в связи с появлением кровянистых выделений в дни предполагаемой менструации доза была увеличена до 600 мг/сут.

После окончания курса гормональной терапии и восстановления менструальной функции больную продолжали беспокоить тянущие боли внизу живота, усиливающиеся накануне менструации.

06.12.95. Была выполнена повторная лапароскопия (и/б 3273–95). Обнаружено: матка обычных размеров и окраски. Обе маточные трубы без патологических изменений, при хромгидротубации свободно проходимы. Яичники без желтых тел, правый размерами 1,5×2,0 см (после резекции), левый — 3,0×2,0 см. На яичниках, на задних листках широких маточных связок, на брюшине Дугласова пространства и на крестцово-маточных связках обнаружены множественные эндометриоидные гетеротопии до 0,5 см в диаметре. Установлен диагноз: НГЭ III степени (после комбинированного лечения).

Выполнено: коагуляция очагов эндометриоза. ХГТ.

Через 3 дня после оперативного вмешательства произведено исследование интерферонового статуса и НК-клеток. Результаты представлены в таблице. Учитывая отсутствие эффекта от проведенной терапии даназолом и степень распространенности заболевания, было решено провести лечение циклофероном на фоне приема норколута по 1 табл. ежедневно непрерывно в течение 6 месяцев.

После 1-го курса лечения циклофероном (исследование № 2) на фоне терапии прогестагенами, отмечалось незначительное повышение способности к продукции ИФН- $\alpha/\beta$ , а также заметное повышение способности к продукции ИФН- $\gamma$  и уровня НК-клеток. Был рекомендован 2-й курс лечения циклофероном, который пациентка получала на фоне повышения дозы норколута до 2 табл. /еж. в связи с появлением кровянистых выделений из половых путей и возобновлением болевого синдрома в этот период. Контрольные исследования (№ 3) после кур-



Таблица

Номер исследования	Содержание общего сывороточного ИФН, МЕ/мл	Продукция ИФН лейкоцитами <i>in vitro</i> , МЕ/мл		НК-клетки (%)
		ИФН- $\alpha/\beta$	ИФН- $\gamma$	
Норма:	4–16	230–520	105–250	46–54
1	12	178	22	32
2	16	186	56	38
3	8	72	34	—
4	36	152	40	38
5	18	238	64	44
6	26	164	256	47
7	24	90	40	—
8	21	132	56	—

са иммуномодулирующей терапии показали снижение параметров интерферонового статуса на фоне повышения дозы прогестагенов. Через 2 месяца после окончания лечения «Норколутом» было проведено изучение показателей интерферонового статуса и НК-клеток (исследование № 4). На основании полученных данных был назначен 3-й курс лечения циклофероном. Лечение пациентка перенесла хорошо, боли не беспокоили. Результаты, полученные после курса иммуномодулирующей терапии, представлены в таблице (исследование № 5). Была отмечена нормализация способности к продукции ИФН- $\alpha/\beta$ , а также повышение способности к секреции ИФН- $\gamma$  и увеличение цитотоксической активности НК-клеток, которые, однако, не достигли нижней границы нормы.

Для оценки эффективности проведенного лечения 13.11.96. была выполнена повторная (третья по счету) лапароскопия (и/б 3533–96).

Обнаружено: матка и маточные трубы визуально не изменены. Левый яичник размерами 3,0×2,5 см, с желтым телом. Правый яичник 2,0×1,5 см (после резекции). На задних листках широких маточных свя-

зок обнаружены 2 эндометриоидных гетеротопии в виде коричневатого налета, в диаметре 0,5 см. Других очагов эндометриоза не обнаружено.

Установлен диагноз: НГЭ I степени (после комбинированного лечения).

Выполнено: коагуляция очагов эндометриоза.

Для закрепления достигнутого положительного эффекта был назначен 4-й курс лечения циклофероном. Данные, полученные после окончания последнего курса иммуномодулирующей терапии, также представлены в таблице (исследование № 6). Была достигнута нормализация способности к продукции ИФН- $\gamma$  и уровня НК-клеток, что, по нашему мнению, является наиболее важными показателями эффективности проведенного лечения эндометриоза. В течение последующего 8-месячного амбулаторного наблюдения за больной не было отмечено каких-либо клинических проявлений НГЭ, болевой синдром не возобновлялся.

Пациентка в дальнейшем периодически наблюдалась в поликлинике ИАГ им. Д. О. Отта. С целью контрацепции, а также профилактики рецидива эндометриоза получала микролют, а затем низкодозированный оральные контрацептив «Логест» в течение 4,5 лет (до 2001 года). Затем до 2005 года на прием к гинекологу не обращалась, гормональные препараты не использовала.

В сентябре 2005 года обратилась на прием в поликлинику ИАГ с жалобами на периодические тянущие боли внизу живота, преимущественно слева, в течение последних 8 месяцев, дисменорею, диспареунию. По данным УЗИ: определяется киста левого яичника в диаметре 6 см с неоднородным содержимым. Учитывая жалобы больной и анамнез решено произвести лапаро- и гистероскопию.

28.09.05. Выполнена операционная лапароскопия (и./б. 3786/05).

Обнаружено: матка несколько больше нормы, неравномерной окраски, отклонена кзади, с неровной поверхностью. Маточные трубы с выраженными фимбриями, на левой трубе выявлены множественные эндометриоидные гетеротонии до 3 мм диаметром, правая труба грубо сращена с яичником.

Левый яичник размерами 6,0×5,0 см, превращен в кисту, заполненную «шоколадным» содержимым, в грубых сращениях с задним листком широкой связки. Здоровой яичниковой ткани не определяется. Правый яичник прикрыт маточной трубой, размерами 2,0×1,0 см, рельеф яичника сглажен. На брюшине Дугласова пространства, на мочевом пузыре выявлены множественные очаги эндометриоза различной окраски. Брюшина малого таза грубо рубцово изменена.

Произведено: аднексэктомия слева. Коагуляция очагов эндометриоза.

Выполнена гистероскопия: цервикальный канал без особенностей. Полость матки правильной формы, не деформирована, эндометрий гладкий. Признаки аденомиоза выявлены по всем стенкам полости матки. Устья маточных труб свободны. Произведено диагностическое выскабливание полости матки, получен умеренный соскоб.

Послеоперационный диагноз: наружный генитальный эндометриоз IV степени (рецидив). Эндометриодная киста левого яичника. Аденомиоз.

Результаты гистологического исследования: 1) эндометриодная киста яичника. Хронический неспецифический адгезивный сальпингит, эндометриоз маточной трубы; 2) фрагменты железистых полипов эндометрия.

После проведенного оперативного лечения планировалось назначение агониста-ГнРГ, однако пациентка стала отмечать приливы до 3–4 раз в сутки, потливость. Выполнено гормональное обследование, определение интерферонового статуса (исследование № 7).

ФСГ — 86,3 МЕ/л.

ЛГ — 21,8 МЕ/л.

Эстрадиол — 89,6 пмоль/л.

Пролактин — 268 мМЕ/л.

На основании результатов гормонального обследования пациентке была назначена гормональная заместительная терапия (фемостон 1/10) с положительным эффектом, в качестве иммуномодулятора применены свечи виферон — 2 ректально два раза в день в течение 5 дней, после десятидневного перерыва проведен повторный курс.

Показатели интерферонового статуса после интерферонозаместительной терапии (исследование № 8) позволили применить в дальнейшем у больной циклоферон в таблетированной форме.

Приведенный пример еще раз убедительно показывает необходимость динамического наблюдения больных с генитальным эндометриозом и назначение длительной терапии, способствующей профилактике рецидива заболевания.

Современная консервативная терапия эндометриоза базируется на представлениях о ведущей роли эндокринных и иммунологических факторов в генезе заболевания. Вместе с тем накопленные сведения о течении заболевания требуют комплексного подхода к лечению больных эндометриозом, которое должно включать противовоспалительную и рассасывающую терапию, гепатопротекторы, десенсибилизирующие препараты, симптоматические средства для устранения болевого синдрома, антиоксиданты, терапию вторичной анемии.

Полученные результаты наблюдения в течение последних 11 лет за пациентками, получившими курс иммуномодулирующей терапии с использованием индуктора интерферонов циклоферона, позволяют нам сделать заключение об отсутствии побочных эффектов на фоне проводимой терапии. Также не было отмечено ни одного случая врожденных пороков развития новорожденных, матери которых получали циклоферон незадолго до наступления беременности.

Высказанные нами в 1995 году предположения об эффективности использования интерферонов в терапии НГЭ были нами успешно подтверждены на практике. В зарубежной литературе последних лет также встречаются указания на несомненный интерес и попытки применения интерферонов для лечения НГЭ (Acien P. et al., 2002).

Так, согласно сообщению S. Badawy и соавт. (2001), интерферон  $\alpha$ -2 $\beta$  подавляет рост и DNA синтез клеток эндометриомы в культуре. Причем замечено, что эффективность подавления роста клеток была связана с возрастанием концентрации интерферона. Авторы предполагают, что полученные данные могут быть перспективными для терапии эндометриоза.



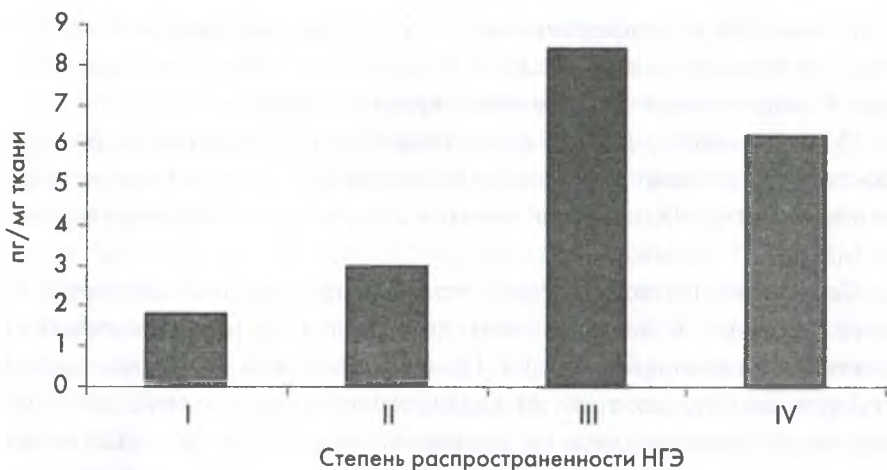


Рис. 7. Содержание интерлейкина-1β в супернатантах эндометриоидных гетеротопий в зависимости от степени распространенности НГЭ

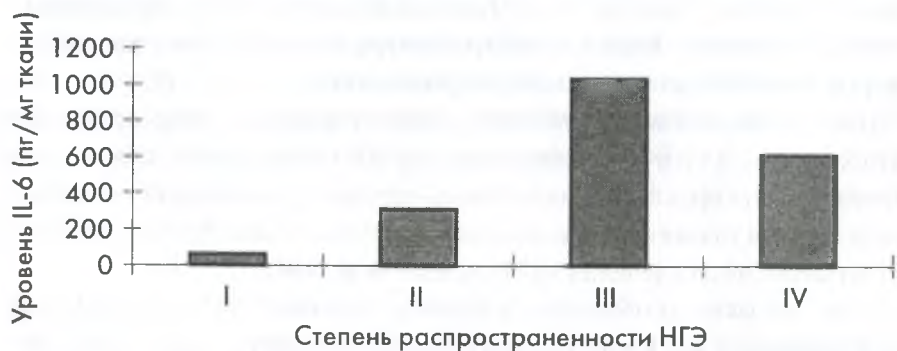


Рис. 8. Содержание IL-6 в супернатантах эндометриоидных гетеротопий в зависимости от степени распространенности НГЭ

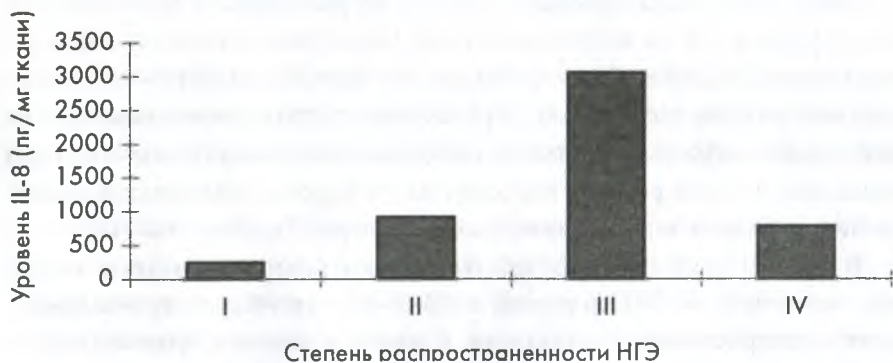


Рис. 9. Содержание IL-8 в супернатантах эндометриоидных гетеротопий в зависимости от степени распространенности НГЭ



Рис. 10. Содержание IL-2 в супернатантах эндометриоидных гетеротопий в зависимости от степени распространенности НГЭ

Кроме того, была проведена оценка эффективности человеческого интерферона  $\alpha$ -2 на индуцированный (экспериментальный) эндометриоз у крыс. Было выбрано 2 режима введения препарата — интраперитонеальный и подкожный. Эффективность терапии оценивалась на основании интраоперационного обследования (лапаротомии). Авторы показали, что оба режима введения интерферона приводили к уменьшению размеров эндометриоидных имплантов (Ingelmo et al., 1999).

В другой работе было выполнено интраперитонеальное введение человеческого интерферона  $\alpha$ -2 $\beta$  (3–12 млн МЕ) во время проведения лапароскопии у пациенток с перитонеальным эндометриозом (II–IV степени), страдающих бесплодием. Результаты лечения показали уменьшение симптомов эндометриоза и степени распространенности процесса. Авторы указывают, что уменьшение симптомов НГЭ было пропорционально изменению размеров гетеротопий и степени эндометриоза. Положительная клиническая динамика коррелировала со снижением уровня СА 125. Общий процент наступления беременности составил 33,3% после терапии интерфероном (при всех стадиях заболевания). Важно отметить отсутствие побочных эффектов терапии интерферонами (Mohammed-Ali A. F., 2000).

Таким образом, полученные нами данные, а также результаты литературного обзора последних лет свидетельствуют об эффективном применении интерферона и его индукторов в комплексном лечении наружного генитального эндометриоза, поэтому дальнейшие исследования и разработки в этом направлении представляются нам чрезвычайно важными и перспективными.

## Список литературы

1. Киселев О. И., Мазуров В. И., Малиновская В. В., Сельков С. А. и др. Определение интерферонового статуса как метод оценки иммунореактивности при различных формах патологии. Пособие для врачей. 2002, 25 с.

2. Киселев О. И., Ткаченко Б. И., Ершов Ф. И. Индукция интерферонов: новые подходы к созданию функциональных индукторов // Медицинский академический журнал. Т. 5. № 2, 2005. С. 76–95.

3. Циклоферон в клинической практике. Методические рекомендации для врачей. СПб., 2002. 44 с.

4. Acien P, Quereda F, Campos A., Gomez-Torres M. J., Velasco I, Gutierrez M. Use of intraperitoneal interferon alpha-2b therapy after conservative surgery for endometriosis and postoperative medical treatment with depot gonadotropin-releasing hormone analog: a randomized clinical trial. Fertil Steril. 2002. Oct.; 78 (4): 705–11

5. Ingelmo J. M., Quereda F, Acien P. Intraperitoneal and subcutaneous treatment of experimental endometriosis with recombinant human interferon-alpha-2b in a murine model // Fertil Steril. 1999. May; 71 (5): 907–11.

6. Manaseki S., Searle R. F. Natural killer (NK) cells activity of first trimester human decidua // Immunology Lett. 1989. Vol. 121, № 1. P. 166.