

Ярмолинская М.И., Тарасова М.А., Селютин С.А., Денисова В.М., Толпыгина М.Г., Сельков С.А.

Патогенетическое обоснование применения иммуномодулятора «Галавит» в терапии наружного генитального эндометриоза

ГУ НИИ акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта РАМН, Санкт-Петербург

На сегодняшний день значительная роль в развитии генитального эндометриоза отводится нарушениям в иммунной системе. По мнению большинства исследователей наружный генитальный эндометриоз (НГЭ) сопровождается системной воспалительной реакцией. У больных эндометриозом признаки воспалительной реакции проявляются в повышении объема перитонеальной жидкости, возрастании концентрации лейкоцитов, активации макрофагов [3]. Активированные периферические мононуклеары и эндометриальные клетки локально секретируют в перитонеальную жидкость цитокины, обладающие плейотропной биологической активностью.

Некоторые исследователи [2] описывают патогенез эндометриоза следующим образом: клетки эндометрия попадают в брюшную полость и фиксируются на внеклеточном матриксе за счет молекул адгезии и экспрессии интегринов. Затем следует инвазия в ткань под действием матриксных металлопротеаз (ММП) с последующей пролиферацией клеток и образованием эндометриоидных гетеротопий, вызванных факторами роста и влиянием стероидных гормонов. В связи с усилением неоангиогенеза, резистентности к апоптозу и индукции местной иммуносупрессии наблюдается дальнейшее развитие эктопического очага. На заключительном этапе происходит активация механизмов репарации, которые могут привести к фиброзу, образованию рубцов и формированию спаек. В ответ на рост эктопической локализации клеток эндометрия активируются сопутствующие воспалительные (хемотаксис нейтрофилов, активация комплимента) и иммунные механизмы (активация Т-клеток, секреции цитокинов, хемокинов).

Особое место в патогенезе генитального эндометриоза отводится нарушениям клеточного звена иммунитета. Одной из иммунных характеристик эндометриоза является снижение активности натуральных киллеров (NK). В различных исследованиях было

показано, что активность этих клеток при культивировании *in vitro* снижается при добавлении сыворотки или перитонеальной жидкости пациенток с эндометриозом, и, кроме того, число NK-клеток меньше в эктопическом эндометрии по сравнению с эутопическим [4].

В последние годы появляется все большее количество сообщений о возможности эффективного применения иммуномодулирующих препаратов в комплексной терапии генитального эндометриоза [1]. Механизм действия препарата «Галавит» связан со способностью воздействовать на метаболизм функционально-измененных макрофагов и восстанавливать их нормальную функциональную активность. Именно восстановление нормофункции макрофагального звена, ответственного, в конечном счете, за весь иммунный ответ через адекватность антигенпрезентирующей и регулирующей функций, и приводит к восстановлению адекватного и физиологически полноценного иммунного ответа на уровне макроорганизма.

В гинекологической практике «Галавит» успешно применяется в комплексной терапии миомы матки и папилломовирусной инфекции шейки матки, кроме того, имеются научно-исследовательские данные об эффективности его использования у больных с воспалительными заболеваниями органов малого таза (ВЗОМТ), учитывая выраженный противовоспалительный эффект препарата.

Цель исследования: изучить влияние иммуномодулятора направленного действия «Галавит» на содержание провоспалительных цитокинов в периферической крови (ПК) и перитонеальной жидкости (ПЖ) больных с наружным генитальным эндометриозом и характер иммунного ответа в процессе терапии.

Материалы и методы: во время лапароскопии у пациенток производили забор перитонеальной жидкости (ПЖ) и периферической крови (ПК). Методом проточной цитофлуориметрии с помощью набора СВА

(Cytometry Beads Array, BD Bioscience) – набора частиц, меченных антителами – определяли среднюю интенсивность флуоресценции (СИФ), соответствующую концентрации следующих веществ: IFN- γ , TNF- α , IL-2, продуцируемых Т-хелперными клетками 1-го типа (Th1) и IL-10, IL-6 и IL-4, продуцируемых Т-хелперными клетками 2-го типа (Th2). Измерения проводили на проточном цитофлуориметре «FACScan» с помощью программы «BD CBA 8 Bead Analysis» (BD Bioscience). Затем полученные результаты были обработаны с помощью статистических средств программы Microsoft Office Excel.

Были обследованы больные с I–II степенями НГЭ. Степень распространенности генитального эндометриоза определяли по классификации R-AFS. В исследуемую группу вошло 40 женщин с лапароскопически и гистологически подтвержденным эндометриозом. Группу сравнения составили 14 женщин без эндометриоза с хроническими воспалительными заболеваниями органов малого таза вне обострения на момент проведения лапароскопического вмешательства. В контрольную группу вошли 9 здоровых женщин, обратившихся для проведения лапароскопической стерилизации.

Полученные результаты и их обсуждение

При анализе данных в перитонеальной жидкости (ПЖ) больных НГЭ обнаружено достоверное увеличение содержания IL-10 и IL-6, по сравнению с группой сравнения и контрольной группой. При рецидивах заболевания также наблюдается увеличение содержания этих цитокинов и, кроме того, отмечена тенденция к увеличению содержания IL-4. Отмечалось повышение в периферической крови содержания IL-6, IL-10 и IL-4 при НГЭ по сравнению с группой сравнения, однако, эти отличия были не столь выражены, как в ПЖ. При рецидивах заболевания содержание этих цитокинов в периферической крови было также выше.

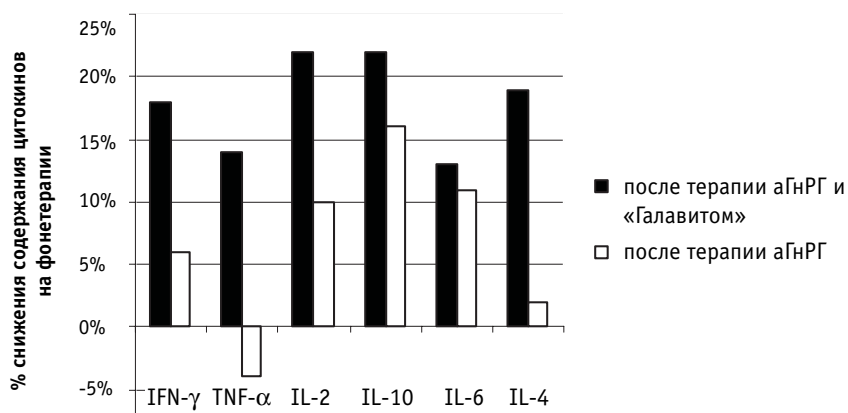


Рисунок 1. Средняя иммунофлуоресценция (СИФ) цитокинов периферической крови до и после терапии

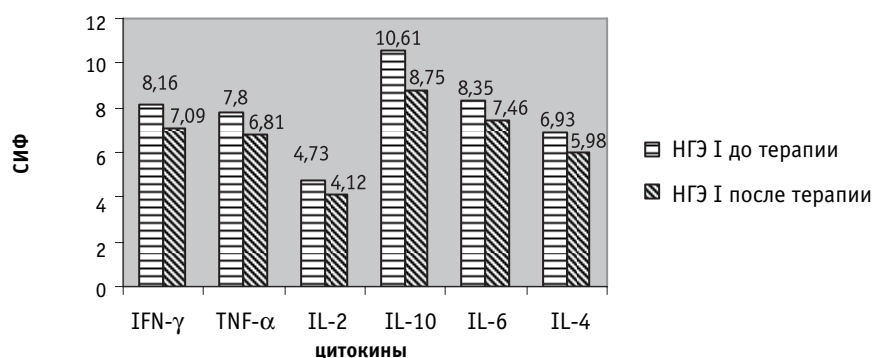


Рисунок 2. Содержание цитокинов в периферической крови пациенток с НГЭ I ст. до и после иммуномодулирующей терапии (ед. СИФ).

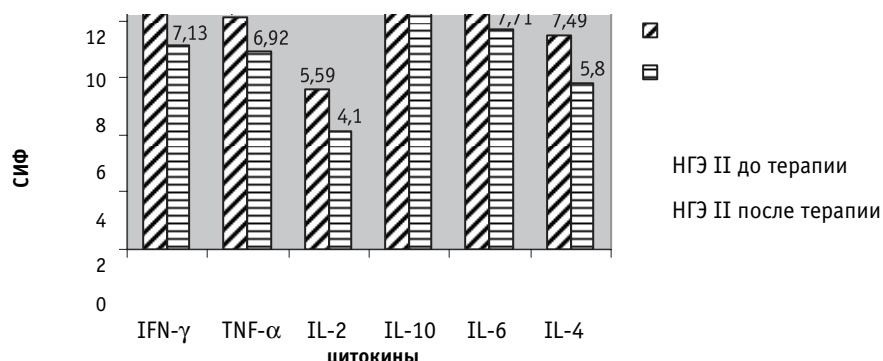


Рисунок 3. Содержание цитокинов в периферической крови пациенток с НГЭ II ст. до и после иммуномодулирующей терапии (ед. СИФ).

Для проведения исследования по оценке влияния иммуномодулятора «Галавит» было выделено 2 группы женщин с НГЭ I-II степени распространенности. Первая группа больных получала в послеоперационном периоде агонист гонадотропин-рилизинг гормона (аГНРГ) Бусерелин -Депо (3,75 мг) 1 раз в 28 дней в сочетании с курсом иммуномодулирующей терапии – «Галавит» 15 инъекций по 0,1 г препарата 1 раз в сутки внутримышечно.

Второй группе пациенток с генитальным эндометриозом в послеоперационном периоде назначались только агонисты ГнРГ. Первую группу составили 26 женщин (10 человек с НГЭ I ст., 16 – с НГЭ II ст.), вторую группу составили 15 человек (НГЭ I ст. – 3, НГЭ II ст. – 12).

После комплексной терапии НГЭ в периферической крови I группы больных обнаружены значительные изменения концентрации цитокинов. Так, содержание IFN-γ после лечения уменьшилось в 1,22 раза (на 18%), TNF-α – в 1,16 раз (на 14%), IL-2 – в 1,28 раз (на 22%) и IL-6 в 1,15 раз (на 13%). Отметим, что аналогичная тенденция наблюдается при назначении агонистов ГнРГ, но снижение содержания провоспалительных выражено в меньшей степени: IFN-γ в 1,06 раза (на 6%), IL-2 в 1,1 раза (на 10%), IL-6 в 1,12 раза (на 11%). Кроме того, концентрация TNF-α, напротив, увеличивается в 1,03 раза (на 4%).

В большей степени влияние иммуномодулятора «Галавит» выражено при НГЭ II сте-

пени распространенности генитального эндометриоза. Так, при НГЭ I ст. происходит уменьшение содержания IFN-γ в 1,15 раза (на 13%), TNF-α в 1,15 раза (на 13%), IL-2 в 1,15 раза (на 13%), IL-6 в 1,12 раза (на 11%), а при НГЭ II ст.: IFN-γ в 1,26 раза (на 21%), TNF-α в 1,18 раза (на 15%), IL-2 в 1,36 раза (на 27%), IL-6 в 1,17 раза (на 14%).

Выводы

Полученные данные свидетельствуют о значительном влиянии оригинального иммуномодулятора «Галавит» на подавление продукции провоспалительных цитокинов. Учитывая выраженный системный противовоспалительный эффект, применение препарата «Галавит» в комплексной терапии генитального эндометриоза следует считать перспективным и оправданным.

Более выраженное снижение уровня провоспалительных цитокинов на фоне проведения комбинированного лечения больных с генитальным эндометриозом (сочетание агонистов ГнРГ с иммуномодулятором Галавит после хирургического лечения) по сравнению с монотерапией одними лишь агНРГ, несомненно, указывают на целесообразность включения иммуномодулятора «Галавит» в современные схемы терапии данного заболевания.

Литература

- Acien P., Quereda F., Campos A., Comez-Torres M.J., Velasco I., Gutierrez M. Use of intraperitoneal interferon alpha-2? 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.
- Idhaliz Flores, Elizabeth Rivera, Lynnette A. Ruiz, Olga I. Satiaga, Michael W. Vernon, Caroline B. Appleyard «Molecular profiling of experimental endometriosis identified gene expression patterns in common with human disease», *Fertil Steril.* 2007 May; 87(5): 1180 – 1199;
- Cleopas M. Kyama, Sophie Debrock, Jason M. Mwenta, Thomas Hooghe «Potential involvement of the immune system in the development of endometriosis», *Reproductive Biology and Endocrinology* 2003, 1:123;
- Hirotaoka Ota, Huang Rong, Shinichi Igarashi, Toshinobu Tanaka «Suppression of natural kill cell activity by splenocyte transplantation in a rat model of endometriosis», *Human Reproduction*, Vol 17, No 6, 1453 – 1458, June 2002;
- <http://galavit.ru/joomla/index.php>