

НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта РАМН
Ставропольская государственная медицинская академия

Сельков С. А., Павлов Р. В., Аксененко В. А.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ РОНКОЛЕЙКИНА В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ГЕНИТАЛЬНОГО ЭНДОМЕТРИОЗА

Пособие для врачей

*Рекомендовано Обществом акушеров-гинекологов
Санкт-Петербурга и Северо-Западного региона*

УДК 618.415-007.415-085

ББК 57.1+52.81

С 29

Авторы: С. А. Сельков, Р. В. Павлов, В. А. Аксененко

*Под редакцией академика РАМН, заслуженного
деятели науки РФ, профессора Э. К. Айламазяна*

С. А. Сельков

С 29 Использование ронколейкина в комплексной терапии генитального эндометриоза: пособие для врачей / С. А. Сельков, Р. В. Павлов, В. А. Аксененко; Под ред. Э. К. Айламазяна. — СПб.: Изд-во Н-Л, 2008. — 84 с. — (Серия Ex Libris «Журнал акушерства и женских болезней»).

ISBN 978-5-94869-056-8

В пособии рассмотрены основные показания к применению ронколейкина в комплексной терапии наружного генитального эндометриоза и в комплексной терапии аденомиоза, очерчен круг положительных и побочных эффектов препарата, а также рекомендованы схемы его применения.

Пособие предназначено для врачей акушеров-гинекологов, иммунологов, врачей-интернов, клинических ординаторов и студентов медицинских вузов.

УДК 618.415-007.415-085

ББК 57.1+52.81

© ООО «Издательство Н-Л», 2008

© Коллектив авторов, 2008

© «Журнал акушерства и женских
болезней», 2008

ISBN 978-5-94869-056-8

СОДЕРЖАНИЕ

Список сокращений	4
Введение	5
Глава 1. Послеоперационная иммунотерапия ронколейкином наружного генитального эндометриоза	12
1.1. Современные подходы к терапии наружного генитального эндометриоза	12
1.2. Протокол клинического исследования	14
1.3. Клинико-иммунологическая характеристика больных	18
1.4. Иммунокорректирующая и клиническая эффективность цитокинотерапии наружного генитального эндометриоза ронколейкином	23
1.5. Заключение	44
Глава 2. Иммунотерапия ронколейкином аденомиоза после эмболизации маточных артерий по поводу миомы матки	47
2.1. Современные методы консервативного лечения сочетания аденомиоза с миомой матки	47
2.2. Протокол клинического исследования	48
2.3. Клинико-иммунологическая характеристика больных	52
2.4. Иммунокорректирующая и клиническая эффективность цитокинотерапии ронколейкином	59
2.5. Заключение	77
Литература	79

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ГнРГ	— гонадотропин-рилизинг гормон
ЕК	— естественные киллеры
ИЛ	— интерлейкин
ИФН	— интерферон
МНК	— моноклеарные клетки
НГЭ	— наружный генитальный эндометриоз
НСТ-тест	— тест с нитросиним тетразолиевым
ПВА	— поливинилалкоголь
ПК	— периферическая кровь
рИЛ-2	— рекомбинантный препарат интерлейкина-2 — ронколейкин
УЗ	— ультразвуковой
УЗИ	— ультразвуковое исследование
ФНО	— фактор некроза опухоли
ЭМА	— эмболизация маточных артерий
ЭТС	— эмбриональная телячья сыворотка

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время эндометриоз становится одной из ведущих проблем гинекологии, занимая по частоте распространения третье место в структуре заболеваний женских половых органов, после воспалительных заболеваний придатков матки и миомы [3, 6, 12, 77].

Согласно литературным данным, эндометриоз встречается у 30 % женщин репродуктивного возраста, при этом на аутопсийном материале частота его выявления достигает 53,7 %. Среди пациенток, страдающих синдромом тазовых болей, эндометриоз диагностируется в 38,8 % случаев, а среди больных с бесплодием — в 50 % [3, 25, 35, 56, 77, 94].

По данным Американского общества фертильности, за последние 10 лет экономические затраты на лечение больных эндометриозом возросли на 61 %, при этом 85 % затрат приходится на амбулаторную службу. Около 50 % больных неоднократно посещают врача, при этом 20 % посещений врача женщинами до 23 лет связано с эндометриозом. Все вышеперечисленное определяет эндометриоз как заболевание, требующее значительных экономических затрат от пациентов и общества [64].

Эндометриоз — гормонально-зависимое заболевание, развивающееся на фоне нарушения иммунного гомеостаза и заключающееся в разрастании ткани, сходной по своему строению и функции с эндометрием, но находящейся за пределами границ нормально расположенной слизистой оболочки матки [3, 11].

Согласно существующей классификации, учитывающей локализацию эндометриозных гетеротопий, выделяют генитальный эндометриоз, ограниченный пределами половых органов и малого таза, и экстрагенитальный, на долю которого приходится 6–8 % случаев. Генитальный эндометриоз подразделяется на аденомиоз, поражающий тело матки (до 70 % случаев генитального эндометриоза), и наружный генитальный эндометриоз (НГЭ), расположенный за пределами матки (около 30 % случаев) [3, 11, 40, 69, 70].

Ведущими клиническими проявлениями эндометриоза являются болевой синдром, который встречается в 87,0–97,1 % случаев заболевания, нарушение менструального цикла в виде дисменореи (15,9–65,3 % больных) и невротические состояния — от раздражительности до депрессии (90 % пациенток). Болевой синдром, нарушения менструальной функции, неврологические нарушения существенно влияют на качество жизни больных эндометриозом. Так, согласно классификации нарушений самочувствия Л. В. Адамян

(1998), у 11,9 % больных эндометриозом наблюдается снижение работоспособности на 1–2 часа в день, у 33,9 % — на 12 часов в неделю, а у 54,1 % больных снижение работоспособности наблюдается в течение всего дня [3, 6, 22, 40, 55, 93].

Помимо снижения качества жизни больных, другой существенной проблемой эндометриоза является ассоциированное с ним бесплодие, которое наблюдается в 30–50 % случаев заболевания. Вследствие этого эндометриоз находится на втором месте среди причин бесплодия после воспалительных заболеваний придатков матки. К демонстративным показателям значимости эндометриоза для репродуктивного здоровья относится коэффициент фертильности, который у здоровых женщин составляет 0,15–0,20, а у больных эндометриозом — 0,02–0,10 [3, 6, 23, 25, 33, 35, 52, 53, 59, 67, 89, 96].

Таким образом, выраженное негативное влияние НГЭ на качество жизни больных, их репродуктивную функцию, нарушение адаптации больных в обществе, растущие затраты на лечение определяют социальный характер заболевания и актуальность его всестороннего изучения.

Согласно современным подходам, лечение эндометриоза должно преследовать несколько целей: «облегчение» симптомов, восстановление репродуктивной функции и ликвидацию морфологических проявлений заболевания. При этом предполагается строго индивидуальный подход с учетом возраста, локализации, стадии, клинических проявлений, наличия бесплодия, сопутствующих патологических процессов (гиперплазия эндометрия, миома матки), а также состояния нейроэндокринной и иммунной систем [1, 3, 6, 9, 12].

В контексте существующих представлений об эндометриозе как о гормонально-зависимом заболевании ведущее место в его комплексном лечении, наряду с хирургическим удалением очагов, занимает гормональная терапия.

Главная цель гормональной терапии эндометриоза заключается в том, чтобы «ухудшить» морфофункциональное состояние эндометриоидного импланта, что достигается посредством стимуляции секреторной трансформации его эпителия на фоне применения гестагенов либо атрофии эпителия на фоне использования препаратов, вызывающих гипоэстрогению [1, 3, 35, 76, 81, 91].

В настоящее время для лечения эндометриоза используется широкий спектр гормональных препаратов:

1. Комбинированные эстроген-гестагенные препараты (оральные контрацептивы).

2. Прогестагены (депо-провера, норколут, дюфастон, утрожестан)
3. Антиэстрогены (тамоксифен, торемифен).
4. Антипрогестины (гестринон, неместран).
5. Антигонадотропины (даназол).
6. Агонисты гонадотропин-релизинг гормона (ГнРГ) (золадекс, декапептил, нафарелин, бусерелин) [13, 29, 61, 72, 91].

Выбор гормонального препарата, дозы и длительность лечения зависят от многих факторов, в том числе от возраста больной, локализации и распространенности эндометриоза, состояния паренхиматозных органов, сердечно-сосудистой системы, свертывающей системы крови, ЦНС, состояния органов-мишеней (молочные железы, эндометрий, костная ткань), переносимости терапии и побочных эффектов препаратов. Кроме того, следует учитывать выраженность клинической картины заболевания и состояние репродуктивной функции у пациентки [1, 3, 76, 81, 91].

Накопленные за последние 20 лет данные в отношении эффективности комбинированного лечения эндометриоза позволяют утверждать, что вне зависимости от используемого гормонального препарата положительный эффект от послеоперационной гормональной терапии практически у половины больных эндометриозом носит временный характер. Так, клинические проявления эндометриоза, исчезая на фоне приема гормональных препаратов практически у 60 % больных, возвращаются в течение года после их отмены в 20–50 % случаев, а частота рецидивов заболевания по данным гистеро- и лапараскопии составляет в среднем 25,0 % (с колебаниями от 20 до 60 %). На фоне гормональной терапии частота наступления беременности у больных с бесплодием варьирует от 25 до 60 %, что практически не отличается от частоты наступления беременности в группе больных, не получавших гормональную терапию. При этом необходимо отметить, что на фоне гормональной терапии в течение 6 месяцев после операции наступление беременности становится вовсе невозможным. В заключение необходимо отметить, что все гормональные препараты обладают определенным спектром побочных эффектов, выраженных в разной степени, но тем не менее оказывающих существенное влияние на уровень жизни и репродуктивное здоровье больных [3, 5, 8, 32, 50, 60, 74, 90, 92].

Относительно высокая частота рецидивов эндометриоза, низкая частота восстановления фертильности и достаточно тяжелые побочные эффекты гормональной терапии заставили ряд исследователей обратиться к разработке качественно новых методов противореци-

дивной терапии эндометриоза, одним из которых является селективная иммунотерапия.

Одним из предполагаемых механизмов, объясняющих имплантацию и прогрессивную пролиферацию эктопического эндометрия, является иммунная дисрегуляция. Расшифровка процесса клеточного и гуморального иммунитета позволила выявить и охарактеризовать значительное количество цитокинов, которые оказались неотъемлемыми модуляторами иммунного ответа. Связываясь со специфическими рецепторами на мембране клеток-мишеней, они влияют на пролиферацию, дифференцировку, активацию и хемотаксис клеток. Цитокины представляют собой семейство пептидов, к которым относятся интерлейкины, интерфероны, колониестимулирующие факторы, трансформирующие факторы роста, факторы некроза опухолей (**ФНО**) и ростовые факторы. Цитокины начинают продуцироваться клетками только при наличии в организме антигена. Это способствует развитию иммунной реакции, охраняющей постоянство внутренней среды организма от всего генетически чужеродного. Поэтому неудивительно, что использование цитокинов в качестве иммунных препаратов открывает большие перспективы для клиницистов [16, 30, 39].

Благодаря технологии рекомбинантных ДНК, то есть генной инженерии, стали доступны некоторые цитокины в количествах, достаточных для их клинического изучения и последующего медицинского применения. Было показано, что многие из них обладают лечебными эффектами, в том числе интерлейкин-2 (**ИЛ-2**), который находит широкое применение в качестве иммуномодулятора [2].

ИЛ-2 относится к ключевым цитокинам, инициирующим развитие специфического иммунного ответа. ИЛ-2 — это полипептид с молекулярной массой 15 300 Да, состоящий из 133 аминокислот. ИЛ-2 синтезируется в основном хелперными Т-лимфоцитами Th1 (CD4), которые образуются в результате дифференцировки Th0 под влиянием интерферона- γ (**ИФН γ**) и ИЛ-12.

В организме человека ИЛ-2 проявляет множественное иммуномодулирующее действие. Прежде всего, он является основным Т-клеточным ростовым фактором, определяющим пролиферацию и дифференцировку Т-лимфоцитов, что приводит к появлению субпопуляций хелперных Т-лимфоцитов и цитотоксических Т-лимфоцитов. ИЛ-2 также стимулирует пролиферацию естественных киллеров (**ЕК**) и В-лимфоцитов. При воздействии на зрелые ЕК и моноциты ИЛ-2 усиливает их цитотоксическую активность и расширяет спектр лизирующего действия; ИЛ-2 стимулирует цитотоксическую

Таблица 1

Спектр основных эффектов ИЛ-2

Прямые эффекты	Опосредованные эффекты
<ul style="list-style-type: none"> • Активация клональной пролиферации Т-лимфоцитов • Стимуляция клеточной дифференцировки цитотоксических Т-лимфоцитов • Стимуляция клональной пролиферации В-лимфоцитов • Увеличение синтеза плазматическими клетками IgA, IgM, IgG • Увеличение фагоцитарной активности мононуклеарных фагоцитов • Понижение уровня спонтанного и активированного апоптоза Т-лимфоцитов хелперов и В-лимфоцитов 	<ul style="list-style-type: none"> • Коррекция субпопуляционного баланса Th1- и Th2-клеток • Коррекция профиля цитокиновой регуляции • Увеличение продукции эндогенных интерферонов • Повышение продукции молекул адгезии и рецепторов для цитокинов на цитоплазматических мембранах различных клеток • Повышение экспрессии на клеточных мембранах продуктов МНС I и II классов и увеличение эффективности презентации антигена • Интенсификация процессов пролиферации и дифференцировки эозинофилов и тромбоцитов • Повышение гемопоэза в эритроидном и миелоидном ростках кроветворения

способность CD8⁺ лимфоцитов. Повышая продукцию и секрецию биологически активных веществ и медиаторов, ИЛ-2 усиливает способность этих клеток к миграции, хемотаксису и адгезии с другими клетками. ИЛ-2 способствует образованию лимфокинактивированных клеток и опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов [16, 17, 18, 21, 30, 38, 39, 66, 80].

В последние годы в онкологической и терапевтической практике, а также при лечении заболеваний, сопровождающихся дисфункциональными нарушениями иммунной системы, начали применять цитокиновую и антицитокиновую иммуномодулирующую терапию. Особый интерес представляет применение генно-инженерного (рекомбинантного) препарата интерлейкина-2 (**рИЛ-2**) — ронколейкина (ООО «БИОТЕХ», Санкт-Петербург), к действию которого восприимчивы различные клетки иммунной системы [21].

Препарат получают из клеток продуцента — рекомбинантного штамма непатогенных пекарских дрожжей вида *Saccharomyces*

cerevisiae, в генетический аппарат которого встроен ген человеческого ИЛ-2. Ронколейкин обладает выраженной иммуностимулирующей активностью, направленной на усиление противобактериального, противовирусного, противогрибкового, противоопухолевого иммунитета и применяется в иммунотерапии септических, инфекционных и онкологических заболеваний, связанных с иммунодефицитами [17, 18].

На фоне лечения ронколейкином при иммунопатологических состояниях наблюдается ликвидация проявлений иммунной недостаточности, прежде всего в клеточном звене иммунной системы: восстанавливается абсолютная концентрация лимфоцитов и численность субпопуляций Т-хелперов, увеличивается концентрация и функциональная активность ЕК и лимфоцитов, несущих рецепторы активации (CD25), нормализуется значение иммунорегуляторного индекса, улучшаются функциональные характеристики клеточной иммунореактивности, формируется Th1-девиация функционирования клеточного и цитокинового профиля, стимуляция клеточной цитотоксичности, переключение синтеза иммуноглобулинов с IgE на IgM и IgG [21, 42].

Использование ронколейкина в клинической практике показало его эффективность при лечении септических заболеваний различной этиологии, туберкулеза, панкреатита, ожоговых поражений, гепатита С, онкологических заболеваний. Предоперационное введение ронколейкина снижает процент послеоперационных осложнений [19]. Хорошие результаты получены в терапии гнойно-септических заболеваний у детей: сепсиса, флегмон, остеомиелита, деструктивного аппендицита, перитонитов, пневмоний [43].

В акушерско-гинекологической практике ронколейкин применяется в комплексной терапии гнойных послеродовых заболеваний, для лечения гинекологического сепсиса, острых воспалительных заболеваний придатков матки, урогенитального микоплазмоза, хламидиоза, герпетических инфекций. Учитывая тот факт, что ИЛ-2 обладает активирующим действием на пролиферацию Т-лимфоцитов, стимулирует клеточную дифференцировку цитотоксических Т-лимфоцитов и ЕК, регулирует баланс между про- и противовоспалительными цитокинами, использование его в комплексной терапии эндометриоза как заболевания, сопряженного с развитием иммунной дисфункции, было оценено в ряде работ.

По данным отечественных исследователей, применение ронколейкина в комплексной терапии НГЭ ведет к достоверному увеличению

цитотоксической активности ЕК, увеличению продукции ИФН γ и ИФН α/β и нормализации субпопуляционного состава иммунокомпетентных клеток. Кроме этого, на фоне терапии НГЭ ронколейкином наблюдается более выраженное снижение болевого синдрома и улучшение психоэмоционального состояния, а частота наступления беременности при комбинации его с золадексом составляет 35,7 %, что достоверно превышает соответствующий показатель в группе, получавшей только агонисты ГнРГ — 20,5 % [24, 44].

По данным Asien P. et al., при введении рИЛ-2 в полость эндометриодных кист яичников (диаметром до 3 см) с последующим назначением агонистов ГнРГ на 2 месяца в 70 % случаев происходит регресс кисты, что исключает последующее применение хирургического лечения [47].

В то же время, несмотря на полученные обнадеживающие результаты в отношении применения ронколейкина в комплексном лечении эндометриоза, практически все авторы использовали его только в качестве вспомогательного препарата на фоне проводимой гормональной терапии этого заболевания. Подобная методика не позволяет объективно оценить влияние терапии ронколейкином на частоту рецидивов эндометриоза и репродуктивную функцию больных, поскольку цитокиноterapia сочетается с гормональными воздействиями.

В связи с этим в 2003–2004 гг. в эксперименте *in vivo* на 30 крысах линии Wistar мы оценили влияние монотерапии ронколейкином на течение экспериментального эндометриоза. В ходе проводимого эксперимента было установлено, что при внутрибрюшном введении ронколейкина крысам с моделированным экспериментальным эндометриозом полный регресс эндометриодных гетеротопий наблюдается в 60 % случаев, а в оставшихся 40 % отмечается достоверное уменьшение площади эксплантов, а также пролиферативной активности клеток эктопического эндометрия.

Исходя из этого в период с 2004 по 2008 гг. были организованы и проведены рандомизированные, простые «слепые», плацебо-контролируемые клинические испытания по оценке эффективности монотерапии рИЛ-2 человека («Ронколейкин», номер государственной регистрации Р №000122/01-2000; производство ООО «БИОТЕХ», Санкт-Петербург) в профилактике рецидивов заболевания и восстановлении фертильности у больных наружным эндометриозом после лапароскопической коагуляции очагов, и у пациенток с аденомиозом после эмболизации маточных артерий (ЭМА) по поводу миомы матки.

ГЛАВА 1. ПОСЛЕОПЕРАЦИОННАЯ ИММУНОТЕРАПИЯ РОНКОЛЕЙКИНОМ НАРУЖНОГО ГЕНИТАЛЬНОГО ЭНДОМЕТРИОЗА

1.1. Современные подходы к терапии наружного генитального эндометриоза

Несомненным фактом следует считать, что основным морфологическим проявлением НГЭ, определяющим симптоматику заболевания и нарушение репродуктивного здоровья, являются эндометриозидные гетеротопии. В связи с этим до недавнего времени считалось, что основным слагаемым успешного излечения НГЭ является оперативное лечение, так как оно остается практически единственным методом, позволяющим удалить механически или уничтожить с помощью энергии (лазерной, электро- или ультразвуковой) морфологический субстрат заболевания [3, 6, 25, 48, 75, 93].

С внедрением эндоскопии хирургическое лечение многих гинекологических заболеваний претерпело определенные изменения. «Золотым стандартом» хирургического лечения НГЭ в настоящее время считается лапароскопическое удаление или коагуляция эндометриозидных очагов в пределах здоровых тканей [3, 5, 6, 25, 32, 58, 71, 74].

Основными преимуществами лапароскопического лечения НГЭ следует считать следующие:

1. Оптическое увеличение, которое позволяет распознать трудно-доступные и неуловимые для обычного осмотра очаги эндометриоза, выполнить микрокоагуляцию, точный разрез, прицельную деструкцию и гидравлическую препаровку, не повреждая окружающие ткани.
2. Выполнение операции в условиях увлажнения тканей при минимальном попадании в брюшную полость инородных тел (тампоны, тальк, шовный материал). Обеспечение оптимального аблационного и гемостатического эффекта, в связи с применением в хирургии различных видов энергетического воздействия (электрического, лазерного, ультразвукового).
3. Минимальная инвазия и операционная травма, значительно снижающие риск развития спаечных процессов.
4. Косметический эффект (разрез размером до 2 см заживает практически без заметных рубцов).
5. Возможность ранней активации больной, что является профилактикой спаечного процесса и способствует скорейшему выздоровлению, и, как следствие, — сокращению числа послеоперационных койко-дней [6, 8, 20, 25, 28, 35, 48, 57, 75, 88, 90].

После хирургического удаления эндометриоидных очагов, в зависимости от степени распространения заболевания, полное исчезновение болевого синдрома наблюдается у 28–75 % больных, восстановление менструальной функции — в 47–50 % случаев, фертильности — в 15–80 % (в среднем в 50 %). Однако, несмотря на полученные положительные результаты, при использовании только хирургического метода лечения НГЭ частота рецидивов в течение 12 месяцев после хирургического лечения составляет от 20 до 40 %, а возобновление клинических проявлений заболевания в течение трех лет после операции наблюдается у 73 % больных. Кроме этого, необходимо отметить, что по данным контрольной лапароскопии в 27 % случаев рецидивы НГЭ протекают бессимптомно [8, 25, 26, 27, 46, 54, 62, 78, 79, 81, 82, 83, 86, 92, 93].

Высокий процент рецидивов НГЭ после хирургического лечения определяется двумя основными причинами: во-первых, при оперативном вмешательстве удаляются или уничтожаются только видимые или доступные очаги, в то же время макроскопически не визуализируемые гетеротопии могут быть оставлены либо случайно, либо вследствие технических затруднений; во-вторых, удаление сформировавшихся эксплантов не приводит к устранению причин, ведущих к возникновению НГЭ (гормональные нарушения, изменения иммунитета, наследственные факторы и т. д.), что определяет возможность повторного возникновения заболевания [5, 10, 12, 46, 84, 85].

В связи с этим в настоящее время наиболее эффективным считается комбинированный подход к лечению НГЭ, состоящий из хирургического лечения и медикаментозной противорецидивной терапии, характер которой определяется особенностями патогенеза заболевания. Наиболее широкое распространение получил двухэтапный метод лечения НГЭ, при котором первым, основным, этапом является хирургическое вмешательство, направленное на максимальное удаление эндометриоидных очагов, а вторым — гормональное воздействие, направленное на достижение противорецидивного эффекта [3, 5, 25, 31, 48, 57, 65, 68, 86, 91].

Результаты проводимых исследований показали, что наибольшей эффективностью в противорецидивной терапии НГЭ обладают агонисты ГнРГ. Через год после 6-месячного курса терапии агонистами ГнРГ клинические проявления НГЭ отсутствуют у 82 % больных, а беременность наступает в 39–55,8 % случаев. Тем не менее, в течение 5 лет после завершения курса лечения агонистами ГнРГ частота рецидивов НГЭ составляет от 20 до 70 % [3, 4, 25, 26, 29, 37, 45, 49, 51, 57, 58, 62, 73, 87].

Кроме возможности рецидивов НГЭ, длительное использование агонистов ГнРГ приводит к тяжелому гипоэстрогенному состоянию, которое сопровождается чувством приливов в 85–92 %, потливостью в 48–90 %, сухостью во влагалище в 50–60 %, снижением либидо в 35–45 %, лабильностью настроения в 25–40 % случаев. Несмотря на то, что вышеперечисленные явления проходят через 1–2 месяца после окончания курса лечения и не требуют дополнительной медикаментозной коррекции, 6 % женщин вынуждены отказаться от проводимой терапии из-за ее побочных эффектов [4, 45, 62, 63, 87].

Принимая во внимание полученные результаты по использованию ронколейкина в комплексной терапии НГЭ у женщин и монотерапии ронколейкином экспериментального эндометриоза у крыс, нами была проведена оценка эффективности монотерапии ронколейкином для профилактики рецидивов НГЭ после лапароскопической коагуляции эндометриоидных очагов в клинике.

1.2. Протокол клинического исследования

1.2.1. Цель исследования

Цель исследования: оценить эффективность иммунотерапии с использованием препарата ронколейкин в отношении клинических проявлений, частоты наступления рецидивов НГЭ и восстановления фертильности у женщин с бесплодием, ассоциированным с НГЭ, после лапароскопического удаления эндометриоидных гетеротопий.

1.2.2. Характер исследования

Простое «слепое», рандомизированное, плацебо-контролируемое исследование.

1.2.3. Препараты, дозы и пути введения

Курс иммунопрофилактики включал в себя однократное введение 0,5 мг (500 000 МЕ) ронколейкина в брюшную полость после лапароскопической коагуляции очагов НГЭ, с последующим двукратным введением 0,5 мг ронколейкина внутривенно на вторые, четвертые сутки после операции и 6 внутривенных инъекций 0,5 мг ронколейкина (2 раза в неделю) на протяжении 3 недель наблюдения. Перед введением ронколейкина в брюшную полость содержимое ампулы растворяется в 10 мл физиологического раствора и осуществляется орошение через полихлорвиниловый катетер брюшины малого таза. Перед внутривенным введением препарата содержимое ампулы растворяется в 2 мл физиологического раствора. Полученный раствор

добавляют к 400 мл физиологического раствора и вводят внутривенно капельно в течение 4 часов.

Пациенткам контрольной группы в брюшную полость и внутривенно вводили физиологический раствор, а внутримышечно, с интервалом 1 раз в месяц, в течение 6 месяцев вводили бусерилин-депо (номер государственной регистрации Р №002378/01-2003; производство ЗАО «ФАРМ-СИНТЕЗ», Москва) в дозировке 3,75 мг на инъекцию.

1.2.4. Длительность исследования

Длительность исследования: 36 месяцев.

1.2.5. Изучение эффективности

Основной параметр эффективности — отсутствие рецидивов наружного генитального эндометриоза при контрольной лапароскопии через 12 месяцев после завершения иммунотерапии (13 месяцев после операции) и 12 месяцев после завершения гормональной терапии (18 месяцев после операции).

Дополнительные критерии эффективности:

- 1) улучшение течения послеоперационного периода (болевого синдром, длительность повышения температуры тела);
- 2) отсутствие побочных эффектов, характерных для гормональной терапии (аменорея, приливы, потливость, сухость влагалища, снижение либидо, боль в крестце при статической нагрузке);
- 3) регресс клинических проявлений наружного генитального эндометриоза (болевого синдром, дисменорея, психоэмоциональные нарушения);
- 4) наступление беременности у больных с бесплодием в течение 12 месяцев наблюдения после завершения терапии;
- 5) снижение уровня СА125 ниже 35 МЕ/мл в периферической крови после завершения терапии;
- 6) коррекция показателей иммунитета после завершения терапии.

1.2.6. Характеристика больных

Основной диагноз: Эндометриоз брюшины малого таза и/или яичников II–III степени распространения по классификации rAFS.

Обязательным условием являлись лапароскопическая коагуляция или удаление очагов эндометриоза брюшины и яичников, сальпингоовариолизис и хромогидротубация маточных труб.

Количество наблюдений:

Первую (основную) группу составили 40 больных НГЭ II–III степени распространения, у которых во время лапароскопии в

брюшную полость вводили 0,5 мг (500 000 МЕ) ронколейкина, а после операции — на 2-е, 4-е сутки и в последующем — 2 раза в неделю в течение 3 недель внутривенно вводили ронколейкин в дозировке 0,5 мг.

Вторую (контрольную) группу составили 40 больных НГЭ II–III степени распространения, у которых после лапароскопии в качестве противорецидивной терапии применялся бусерелин-депо по 3,75 мг внутримышечно один раз в месяц, в течение 6 месяцев.

Обе группы были сопоставимы по возрасту, диагнозу, структуре клинических проявлений, частоте бесплодия, объему оперативного вмешательства, равноценности общего медикаментозного комплекса.

Критерии включения:

1. Возраст от 20 до 40 лет.
2. Наличие эндометриоза брюшины малого таза и/или яичников II–III степени распространения по классификации rAFS, подтвержденного гистологически.
3. Проведенное хирургическое удаление или коагуляция очагов эндометриоза, разъединение спаек малого таза, восстановление проходимости как минимум одной маточной трубы.

Критерии исключения:

1. Одновременное участие в другом клиническом исследовании.
2. Несоответствие критериям включения.
3. Декомпенсированная дыхательная, сердечно-сосудистая, печеночная, почечная недостаточность.
4. Злокачественные новообразования и заболевания крови.
5. Системные аутоиммунные или аллергические заболевания.
6. Психические нарушения.
7. Отказ пациента от проведения лечения.

1.2.7. Выполнение исследования

Оценка до начала лечения: сбор анамнестических данных (возраст, жалобы, психоэмоциональный статус, наличие бесплодия), клиническое обследование, ультразвуковое исследование (**УЗИ**) органов малого таза при помощи аппарата ультразвуковой диагностики «Logiq-500» (фирма «GENERAL ELECTRIC», США) секторальным, конвексным датчиком 3,5 МГц.

Оценка во время лапароскопического вмешательства: лапароскопическое удаление очагов НГЭ, разъединение спаек и сальпинголизис осуществлялись с использованием оборудования фирмы «Karl Storz» (Германия). В ходе выполнения лапароскопии оценивались количество, цвет, локализация очагов эндометриоза, наличие

спаечного процесса в малом тазу, проходимость маточных труб, степень распространенности НГЭ.

Лабораторный мониторинг: определение уровня СА125 (фирмы «Вектор-Бест», Россия) в периферической крови до начала лечения, через 3, 6 и 12 месяцев после окончания лечения.

Оценка иммунного статуса: осуществлялась до операции, через 1 месяц после операции (по завершении иммунотерапии), через 6 месяцев после операции (по завершении гормональной терапии). Оценка иммунного статуса включала в себя:

- определение процентного и абсолютного количества лейкоцитов, нейтрофилов, моноцитов и лимфоцитов в мазках крови, окрашенных по Романовскому–Гимзе;
- определение процентного и абсолютного количества в периферической крови CD3-, CD4-, CD8-, CD16-, CD25-лимфоцитов на проточном цитометре Bio Rad («Brute-HS», США), с использованием наборов фирмы «Caltag Laboratories», США;
- определение уровня иммуноглобулинов класса G, M и A в сыворотке периферической крови методом твердофазового иммуноферментного анализа на планшетном фотометре («Labsystems iEMS Reader MF», Финляндия), с использованием наборов фирмы «ВекторБест», Россия;
- определение активности нейтрофилов периферической крови по данным спонтанного и стимулированного теста восстановления нитросинего тетразолина (**НСТ-теста**), согласно методике И. В. Нестеровой (1992); в качестве стимулятора использовали взвесь отмытой бульонной культуры *Staph. aureus* 209P;
- определение уровня продукции ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИФН γ , ФНО α мононуклеарными клетками (**МНК**) периферической крови (**ПК**) в культуральной среде методом твердофазового иммуноферментного анализа на планшетном фотометре («Labsystems iEMS Reader MF», Финляндия), с использованием стандартных наборов фирмы «Протеиновый контур» и «ВекторБест», Россия; МНК ПК выделяли в градиенте плотности и культивировали *in vitro* в течение 24 часов при 37 °C и 5 % CO₂ в среде RPMI1640 с добавлением 10 % эмбриональной телячьей сыворотки (**ЭТС**).

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программы Primer of Biostatistics 4.03. for Windows. Для количественных данных вычислялось среднее арифметическое (M), средняя ошибка среднего арифметического (m). Оценка достоверности различий средних величин количественных признаков проводилась с использованием критерия Стьюдента, качественных —

с использованием χ^2 . При вероятности ошибки $p < 0,05$ различия признавались достоверными.

Оценка эффективности лечения по группам:

1. Иммунокорригирующий эффект.
2. Особенности течения послеоперационного периода (болевого синдром, гипертермия).
3. Наличие осложнений, связанных с применением иммунокорригирующей и гормональной терапии.
4. Клинический эффект в отношении болевого синдрома, нарушений менструального цикла и психоэмоциональной сферы на протяжении 12 месяцев наблюдения после завершения иммунокорригирующей и гормональной терапии.
5. Частота наступления беременности у пациенток с бесплодием в течение 12 месяцев после завершения иммунокорригирующей и гормональной терапии.
6. Уровень СА125 в периферической крови больных НГЭ на протяжении 12 месяцев наблюдения после завершения иммунокорригирующей и гормональной терапии.
7. Наличие рецидива НГЭ по данным контрольной лапароскопии, выполняемой через 12 месяцев после завершения иммунокорригирующей и гормональной терапии.

Сочетанная терапия: включала в себя стандартную периоперационную антибиотикопрофилактику, в случае выраженного болевого синдрома в послеоперационном периоде применялись наркотические анальгетики и нестероидные противовоспалительные средства. В обязательном порядке на период исследования исключались из применения методы экстракорпоральной детоксикации организма, цитокинсодержащие и гормональные препараты, за исключением ронколейкина и бусерелина-депо.

Прекращение лечения:

1. Завершение исследования согласно протоколу.
2. Индивидуальная непереносимость препаратов.
3. Отказ пациентки от дальнейшего проведения лечения.

1.3. Клинико-иммунологическая характеристика больных

По разработанному протоколу было обследовано 80 больных, у которых диагноз НГЭ был подтвержден гистологически после исследования биоптатов очагов эндометриоза брюшины и/или яичников, полученных во время выполнения лапароскопии.

Все больные были от 23 до 35 лет (средний возраст — $30,2 \pm 2,5$ лет), ни одна из них до проведения оперативного лечения не получала

Таблица 2

Жалобы больных наружным генитальным эндометриозом

Жалобы	Количество больных	%
Бесплодие	46	57,5
Болевой синдром	77	96,2
• дисменорея	43	53,7
• тазовая боль, не связанная с менструацией	37	46,3
• диспареуния	17	21,3
• боль в крестце	26	32,5
Нарушения менструального цикла	42	52,5
• меноррагии	28	35,0
• мажущие кровянистые выделения до и после менструации	27	33,8
Психозэмоциональные нарушения	80	100,0

гормонального лечения НГЭ, а на этапе операции ни одна из них не была беременной и не имела внутриматочной спирали.

У всех женщин основной и контрольной группы проводилось стандартное предоперационное обследование, включающее: общеклинические методы, УЗИ органов малого таза, определение уровня СА125 в периферической крови.

Основными жалобами больных НГЭ были жалобы на бесплодие — 46 (57,5 %) больных, болевой синдром — 77 (96,2 %) пациенток, из них на дисменорею — 43 (53,7 %), тазовую боль, не связанную с менструацией, — 37 (46,3 %), диспареунию — 17 (21,3 %), боль в крестце — 26 (32,5 %) пациенток. Нарушения менструального цикла наблюдались у 42 (52,5 %) больных, из них на меноррагии предъявляли жалобы 28 (35,0 %) больных и мажущие кровянистые выделения до и после менструации — 27 (33,8 %) пациенток. Нарушения психозэмоциональной сферы от раздражительности до депрессии наблюдались у всех 80 (100,0 %) больных (табл. 2).

До начала лечения уровень СА125 выше 35 МЕ/мл в сыворотке периферической крови определялся у 57 (71,3 %) больных НГЭ.

После завершения обследования всем больным выполнялось лапароскопическое удаление очагов НГЭ. Лапароскопия проводилась по общепринятой методике с использованием оборудования фирмы «Karl Storz» (Германия). При наличии спаечного процесса производилось разъединение спаек, после которого оценивались локализация и цвет эндометриозидных гетеротопий, а также степень распространения

Таблица 3

Количество очагов наружного генитального эндометриоза, обнаруженных во время лапароскопии

Количество очагов	Количество больных	%
1 очаг	1	1,3
2 очага	18	22,5
3 очага	29	36,3
4 очага	25	31,3
5 очагов	7	8,8

Таблица 4

Локализация очагов наружного генитального эндометриоза, обнаруженных во время лапароскопии

Локализация очагов	Количество больных	%
Брюшина Дугласова пространства	62	77,5
Крестцово-маточные связки	50	62,5
Яичники	66	82,5
Широкие маточные связки	38	47,5
Брюшина пузырно-маточного углубления	12	15,0

НГЭ. После этого эндометриоидные очаги на брюшине малого таза иссекались в пределах здоровых тканей или коагулировались (80 больных), а эндометриоидные кисты яичников энуклеировались (46 больных) или выполнялась резекция яичников (20 больных).

При анализе полученных во время лапароскопии данных было установлено, что чаще всего встречалось 3–4 очага эндометриоза брюшины и/или яичников (54 больных). Значительно реже было обнаружено 2 очага (18 больных), 5 очагов было найдено у 7 больных, а 1 очаг — у 1 пациентки (табл. 3).

Наиболее часто очаги эндометриоза локализовались на брюшине Дугласова пространства — 62 (77,5 %) случая и крестцово-маточных связках — 50 (62,5 %) случаев, несколько реже эндометриоидные очаги располагались на широких маточных связках — 38 (47,5 %) случаев и значительно реже — на брюшине пузырно-маточного углубления — 12 (15,0 %) случаев. Эндометриоидные кисты яичников или поверхностные очаги эндометриоза яичников выявлялись у 66 (82,5 %) больных (табл. 4).

В 67 (83,8 %) случаях выявлялись комбинации очагов НГЭ разного цвета и только в 13 (16,3 %) встречались изолированные черные

Таблица 5

Цвет очагов наружного генитального эндометриоза, обнаруженных во время лапароскопии

Цвет очагов	Количество больных	%
Красные + черные	20	25,0
Красные + черные + белые	11	13,8
Черные	13	16,3
Черные + белые	36	45,0

очаги. Наличие красных очагов НГЭ, указывающее на высокую пролиферативную активность гетеротопий, было выявлено в 31 (38,8 %) случае, а в 49 (61,3 %) выявлялись черные очаги или их комбинации с белыми, что указывало на стабилизацию заболевания (табл. 5).

Спаечный процесс в малом тазу во время первой лапароскопии выявлялся у 50 (62,5 %) больных НГЭ. Отсутствие проходимости двух маточных труб при выполнении хромосальпингоскопии было установлено у 12 (15,0 %) больных, отсутствие проходимости одной маточной трубы — у 26 (32,5 %) больных, у остальных 42 (52,5 %) пациенток маточные трубы были проходимы.

Основываясь на полученных данных, было установлено, что с учетом количества, локализации, размеров очагов эндометриоза, степени выраженности спаечного процесса и проходимости маточных труб у 42 (52,5 %) больных имелась II степень распространения НГЭ, а у 38 (47,5 %) — III степень.

Иммунологическое обследование, включающее в себя определение субпопуляционного состава и цитокинпродуцирующей активности МНК ПК, уровня иммуноглобулинов в сыворотке крови и активности нейтрофилов по данным НСТ-теста, выполнялось у 60 больных НГЭ накануне лапароскопии, контрольная группа включала 30 практически здоровых женщин (доноры) (табл. 6).

Согласно полученным данным, количество лейкоцитов, относительное и абсолютное содержание нейтрофилов и лимфоцитов в периферической крови больных НГЭ до начала лечения достоверно не отличалось от показателей, характерных для здоровых женщин. Относительное и абсолютное количество моноцитов в периферической крови больных НГЭ достоверно превышало аналогичные показатели периферической крови здоровых женщин в 1,5 раза.

В отличие от здоровых женщин в периферической крови больных НГЭ достоверно снижалось относительное содержание CD3-, CD4-, CD8-, CD16- и CD25-лимфоцитов, а относительное количество

Таблица 6

Иммунный статус больных наружным генитальным эндометриозом до начала лечения ($M \pm m$)

Показатель		Доноры (n = 30)	Больные (n = 60)	p
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$		5,49 \pm 0,33	6,41 \pm 0,39	0,129
Нейтрофилы	%	64,07 \pm 0,91	62,32 \pm 0,83	0,195
	$\times 10^9/\text{л}$	3,60 \pm 0,24	3,99 \pm 0,84	0,747
Моноциты	%	2,40 \pm 0,23	4,32 \pm 0,12	< 0,001
	$\times 10^9/\text{л}$	0,13 \pm 0,01	0,28 \pm 0,02	< 0,001
Лимфоциты	%	32,50 \pm 0,73	32,82 \pm 0,84	0,806
	$\times 10^9/\text{л}$	1,74 \pm 0,12	2,09 \pm 0,13	0,088
CD3-лимфоциты	%	63,70 \pm 1,05	45,67 \pm 1,11	< 0,001
	$\times 10^9/\text{л}$	1,18 \pm 0,05	1,08 \pm 0,06	0,276
CD4-лимфоциты	%	38,40 \pm 0,75	27,73 \pm 0,76	< 0,001
	$\times 10^9/\text{л}$	0,71 \pm 0,03	0,65 \pm 0,04	0,324
CD8-лимфоциты	%	29,27 \pm 0,66	21,77 \pm 0,77	< 0,001
	$\times 10^9/\text{л}$	0,54 \pm 0,02	0,51 \pm 0,02	0,425
CD16-лимфоциты	%	15,23 \pm 0,50	10,32 \pm 0,59	< 0,001
	$\times 10^9/\text{л}$	0,28 \pm 0,02	0,24 \pm 0,02	0,210
CD19-лимфоциты	%	17,87 \pm 0,79	17,18 \pm 0,87	0,559
	$\times 10^9/\text{л}$	0,32 \pm 0,02	0,40 \pm 0,04	0,079
CD25-лимфоциты	%	7,13 \pm 0,27	5,44 \pm 0,24	< 0,001
	$\times 10^9/\text{л}$	0,13 \pm 0,01	0,12 \pm 0,01	0,844
IgA, г/л		1,52 \pm 0,16	1,42 \pm 0,12	0,625
IgG, г/л		16,26 \pm 0,40	15,39 \pm 0,73	0,420
IgM, г/л		1,77 \pm 0,10	2,03 \pm 0,11	0,132
НСТ-спонтанный, %		5,82 \pm 0,23	8,30 \pm 0,54	< 0,007
НСТ-стимулированный, %		15,18 \pm 0,95	16,54 \pm 0,53	0,195
ИЛ-1 β , пкг/мл		130,10 \pm 6,92	152,67 \pm 6,42	< 0,05
ИЛ-2, пкг/мл		43,46 \pm 3,13	45,21 \pm 2,87	0,731
ИЛ-4, пкг/мл		26,20 \pm 2,09	27,06 \pm 2,03	0,810
ИЛ-6, пкг/мл		3404,00 \pm 30,76	5242,73 \pm 131,96	< 0,001
ИЛ-8, пкг/мл		1284,57 \pm 37,19	6238,42 \pm 173,65	< 0,001
ФНО α , пкг/мл		156,20 \pm 9,22	209,98 \pm 10,30	< 0,003
ИФН γ , пкг/мл		65,07 \pm 4,08	41,11 \pm 3,86	< 0,001

CD19-лимфоцитов достоверно не отличалось от нормы. Необходимо отметить, что, несмотря на снижение процентного содержания отдельных субпопуляций иммунокомпетентных клеток в периферической крови больных НГЭ, их абсолютное количество отличалось недостоверно от значений, наблюдаемых у здоровых женщин.

При определении концентрации сывороточных иммуноглобулинов основных классов (IgG, IgM, IgA) не было обнаружено достоверных различий между группами больных НГЭ и условно здоровых женщин.

У всех больных НГЭ до лечения было выявлено достоверное повышение активности нейтрофилов — на 42,5 % по данным спонтанного НСТ-теста. При этом активность нейтрофилов по данным стимулированного НСТ-теста у больных НГЭ достоверно не отличалась от нормы.

До начала лечения у всех больных НГЭ отмечалось достоверное повышение продукции МНК ПК *in vitro*: ИЛ-1 β на 17,3 %, ФНО α — на 34,4 %, ИЛ-6 — в 1,5 раза и ИЛ-8 — в 4,9 раза по сравнению с группой условно здоровых женщин. Уровень продукции ИЛ-2 и ИЛ-4 МНК больных женщин достоверно не отличался от нормы, а уровень продукции ИФН γ был снижен на 37 %.

Таким образом, увеличение количества моноцитов, а также уровня продукции ИЛ-1 β , ФНО α , ИЛ-6 и ИЛ-8 в периферической крови больных НГЭ указывает на активацию макрофагального звена иммунитета, одновременно снижается активность Т-клеточного звена иммунитета и ЕК, что подтверждается снижением процентного количества CD3-, CD4-, CD8-, CD16- и CD25-лимфоцитов, а также уровня продукции ИФН γ .

Учитывая нарушение активности преимущественно Т-клеточного звена иммунитета у больных НГЭ, патогенетически обоснованным подходом в этом случае представляется использование экзогенного рИЛ-2 человека в форме отечественного препарата ронколейкина.

1.4. Иммунокорригирующая и клиническая эффективность цитокинотерапии наружного генитального эндометриоза ронколейкином

1.4.1. Иммунокорригирующая эффективность цитокинотерапии ронколейкином

Поскольку оценка иммунокорригирующего действия ронколейкина входила в критерии оценки эффективности препарата, иммунный статус оценивался по разработанному протоколу у 30 больных основной и 30 контрольной группы через 1 месяц после лапароскопии

(завершение курса лечения ронколейкином) и через 6 месяцев после лапароскопии (завершение курса лечения бусерелином-депо) (табл. 7).

Согласно полученным данным, через 1 месяц после лапароскопии у пациенток, получавших бусерелин-депо, достоверного изменения относительного и абсолютного содержания иммунокомпетентных клеток по сравнению с исходными значениями не наблюдалось.

У больных, получавших после лапароскопии ронколейкин, сразу по завершении курса лечения (1 месяц после лапароскопии) достоверно увеличивалось относительное и абсолютное содержание общих лимфоцитов за счет CD3-, CD4-, CD8-, CD16- и CD25-лимфоцитов. Необходимо отметить, что после терапии ронколейкином увеличение абсолютного количества CD25-лимфоцитов по сравнению с нормой составляло 100,0 %, CD16-лимфоцитов — 58,1 %, CD4-лимфоцитов — 39,4 %, CD3-лимфоцитов — 25,4 %, CD8-лимфоцитов — 18,5 %.

В то же время количество моноцитов после применения ронколейкина достоверно снижалось по сравнению с исходным, тем не менее превышая показатель нормы.

Таким образом, использование ронколейкина способствует значительному увеличению количества иммунокомпетентных клеток, участвующих в реализации Th1 иммунного ответа, т. е. именно тех субпопуляций, снижение которых было зарегистрировано у больных наружным генитальным эндометриозом до начала лечения.

При оценке активности нейтрофилов периферической крови через 1 месяц после лапароскопии было установлено, что в группе, получавшей бусерелин-депо, их активность по данным спонтанного НСТ-теста достоверно не изменилась, а по данным стимулированного — увеличилась всего на 12,0 % по сравнению с исходной. В группе больных, получавших ронколейкин, это повышение было значительно выше и составило по данным спонтанного НСТ-теста 99,3 %, а по данным стимулированного — 149,6 %.

Таким образом, применение ронколейкина приводит к достоверному возрастанию кислородзависимой цитотоксичности нейтрофилов.

Через 1 месяц после лапароскопии в основной и контрольной группах не отмечалось существенного изменения уровня иммуноглобулинов, что указывает на отсутствие активации гуморального звена иммунитета на фоне проводимого лечения.

При изучении продукции цитокинов МНК ПК *in vitro* через 1 месяц после лапароскопии у больных, получавших бусерелин-депо, уровень продукции цитокинов существенно не изменялся.

Таблица 7

Динамика показателей иммунного статуса больных основной и контрольной групп в процессе лечения

Показатель		Здоровые (n = 30)	Ронколейкин (n = 30)	Бусерелин (n = 30)
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	До начала лечения	5,49 \pm 0,33	6,51 \pm 0,43	6,30 \pm 0,34
	Через 1 мес. после лечения		5,89 \pm 0,26	6,05 \pm 0,27
	Через 6 мес. после лечения		5,56 \pm 0,27	6,12 \pm 0,21
Нейтрофилы, %	До начала лечения	64,07 \pm 0,91	63,03 \pm 0,83	61,61 \pm 0,83
	Через 1 мес. после лечения		62,30 \pm 0,71	62,52 \pm 0,79
	Через 6 мес. после лечения		64,36 \pm 0,78	65,24 \pm 0,85
Нейтрофилы, $\times 10^9/\text{л}$	До начала лечения	3,60 \pm 0,24	4,10 \pm 0,27	3,88 \pm 0,22
	Через 1 мес. после лечения		3,67 \pm 0,17	3,78 \pm 0,18
	Через 6 мес. после лечения		3,58 \pm 0,19	3,99 \pm 0,14
Лимфоциты, %	До начала лечения	32,50 \pm 0,73	32,58 \pm 0,84	33,06 \pm 0,84
	Через 1 мес. после лечения		37,27 \pm 0,75 ***, +++, ○○○	33,94 \pm 0,51
	Через 6 мес. после лечения		34,82 \pm 0,81 *, ○	32,61 \pm 0,93
Лимфоциты, $\times 10^9/\text{л}$	До начала лечения	1,74 \pm 0,12	2,11 \pm 0,15	2,07 \pm 0,12
	Через 1 мес. после лечения		2,18 \pm 0,09 **	2,05 \pm 0,10
	Через 6 мес. после лечения		1,91 \pm 0,08	1,99 \pm 0,09
Моноциты, %	До начала лечения	2,40 \pm 0,23	4,39 \pm 0,13 ***	4,24 \pm 0,11 ***
	Через 1 мес. после лечения		3,42 \pm 0,15 ***, +, ○○○	3,94 \pm 0,15 ***
	Через 6 мес. после лечения		2,82 \pm 0,16 ++, ○○○	4,15 \pm 0,17 **
Моноциты, $\times 10^9/\text{л}$	До начала лечения	0,13 \pm 0,01	0,28 \pm 0,02 ***	0,27 \pm 0,02 ***
	Через 1 мес. после лечения		0,20 \pm 0,01 ***, +++, ○○○	0,24 \pm 0,01 ***
	Через 6 мес. после лечения		0,16 \pm 0,02 +++, ○○○	0,25 \pm 0,01 ***

Таблица 7 (продолжение)

Показатель		Здоровые (n = 30)	Ронколейкин (n = 30)	Бусерелин (n = 30)
CD3, %	До начала лечения	63,70 ± 1,05	45,24 ± 1,10 ***	46,09 ± 1,12 ***
	Через 1 мес. после лечения		62,30 ± 0,94 +++ , 000	50,21 ± 1,05 *** 00
	Через 6 мес после лечения		60,85 ± 1,26 + , 000	47,18 ± 1,14 ***
CD3, × 10 ⁹ /л	До начала лечения	1,18 ± 0,05	1,08 ± 0,04	1,08 ± 0,06
	Через 1 мес. после лечения		1,48 ± 0,05 ***, ++, 000	1,15 ± 0,06
	Через 6 мес. после лечения		1,23 ± 0,05 + , 0	1,09 ± 0,05
CD4, %	До начала лечения	38,40 ± 0,75	26,39 ± 0,68 ***	29,06 ± 0,76 ***
	Через 1 мес. после лечения		41,94 ± 0,73 ***, +++, 000	32,09 ± 0,74 ***
	Через 6 мес после лечения		37,73 ± 1,16 +++ , 000	30,42 ± 0,84 ***
CD4, × 10 ⁹ /л	До начала лечения	0,71 ± 0,03	0,62 ± 0,03	0,68 ± 0,03
	Через 1 мес. после лечения		0,99 ± 0,05 ***, +++, 000	0,74 ± 0,04
	Через 6 мес. после лечения		0,78 ± 0,05	0,69 ± 0,04
CD8, %	До начала лечения	29,27 ± 0,66	21,45 ± 0,43 ***	22,09 ± 0,51 ***
	Через 1 мес. после лечения		27,23 ± 0,83 +++ , 000	22,18 ± 0,43 ***
	Через 6 мес. после лечения		28,09 ± 0,81 +++ , 000	22,03 ± 0,61 ***
CD8, × 10 ⁹ /л	До начала лечения	0,54 ± 0,02	0,51 ± 0,02	0,52 ± 0,02
	Через 1 мес. после лечения		0,64 ± 0,04 * , ++, 00	0,51 ± 0,02
	Через 6 мес. после лечения		0,58 ± 0,02	0,49 ± 0,02
CD16, %	До начала лечения	15,23 ± 0,50	10,24 ± 0,53 ***	10,39 ± 0,63 ***
	Через 1 мес. после лечения		20,82 ± 0,83 ***, +++, 000	12,06 ± 0,55 ***
	Через 6 мес. после лечения		15,36 ± 0,88 +++ , 000	12,30 ± 0,67 ***
CD16, × 10 ⁹ /л	До начала лечения	0,28 ± 0,02	0,25 ± 0,02	0,24 ± 0,02
	Через 1 мес. после лечения		0,49 ± 0,02 ***, +++, 000	0,27 ± 0,02
	Через 6 мес. после лечения		0,31 ± 0,02 ++ , 00	0,28 ± 0,02

Таблица 7 (продолжение)

Показатель		Здоровые (n = 30)	Ронколейкин (n = 30)	Бусерелин (n = 30)
CD19, %	До начала лечения	17,87 ± 0,79	17,19 ± 0,84	17,18 ± 0,92
	Через 1 мес. после лечения		17,12 ± 0,86	17,15 ± 0,91
	Через 6 мес. после лечения		17,94 ± 0,71	17,55 ± 0,89
CD19, × 10 ⁹ /л	До начала лечения	0,32 ± 0,02	0,40 ± 0,04	0,40 ± 0,03
	Через 1 мес. после лечения		0,40 ± 0,03	0,39 ± 0,03
	Через 6 мес. после лечения		0,39 ± 0,03	0,39 ± 0,03
CD25, %	До начала лечения	7,13 ± 0,27	5,61 ± 0,29 ***	5,27 ± 0,28 ***
	Через 1 мес. после лечения		12,42 ± 0,26 ***, +++, ○○○	6,12 ± 0,22 **
	Через 6 мес. после лечения		7,90 ± 0,21 *, +++, ○○	5,21 ± 0,25 ***
CD25, × 10 ⁹ /л	До начала лечения	0,13 ± 0,01	0,13 ± 0,01	0,12 ± 0,01
	Через 1 мес. после лечения		0,26 ± 0,02 ***, +++, ○○○	0,14 ± 0,01
	Через 6 мес. после лечения		0,16 ± 0,01 **, +++, ○○○	0,13 ± 0,01
IgA, г/л	До начала лечения	1,52 ± 0,16	1,38 ± 0,11	1,47 ± 0,13
	Через 1 мес. после лечения		1,56 ± 0,10	1,45 ± 0,11
	Через 6 мес. после лечения		1,46 ± 0,09	1,48 ± 0,10
IgM, г/л	До начала лечения	1,77 ± 0,10	1,99 ± 0,11	2,06 ± 0,12
	Через 1 мес. после лечения		2,07 ± 0,12	2,01 ± 0,11
	Через 6 мес. после лечения		1,85 ± 0,11	1,90 ± 0,10
IgG, г/л	До начала лечения	16,26 ± 0,40	15,33 ± 0,73	15,45 ± 0,75
	Через 1 мес. после лечения		16,69 ± 0,62	17,01 ± 0,71
	Через 6 мес. после лечения		17,33 ± 0,82	15,56 ± 0,61
НСТ-спонтан- ный, %	До начала лечения	5,82 ± 0,23	8,09 ± 0,50 ***	8,50 ± 0,58 ***
	Через 1 мес. после лечения		16,12 ± 0,90 ***, +++, ○○○	8,79 ± 0,55 ***
	Через 6 мес. после лечения		6,52 ± 0,33 +, ○	7,97 ± 0,39 ***
НСТ-стиму- лированный, %	До начала лечения	15,18 ± 0,75	16,79 ± 0,50	16,29 ± 0,56
	Через 1 мес. после лечения		41,91 ± 1,41 ***, +++, ○○○	18,24 ± 0,65 **, ○
	Через 6 мес. после лечения		15,70 ± 0,48	16,88 ± 0,59

Таблица 7 (окончание)

Показатель		Здоровые (n = 30)	Ронколейкин (n = 30)	Бусерелин (n = 30)
ИЛ-1β, пкг/мл	До начала лечения	130,10 ± 6,92	151,92 ± 6,81 *	153,43 ± 6,12 **
	Через 1 мес. после лечения		253,85 ± 8,99 ***, +++, ○○○	160,34 ± 6,61 **
	Через 6 мес. после лечения		138,02 ± 4,67 +++)	157,23 ± 5,66 ***
ИЛ-2, пкг/мл	До начала лечения	43,46 ± 3,13	45,40 ± 3,05	45,02 ± 2,73
	Через 1 мес. после лечения		177,82 ± 6,86 ***, +++, ○○○	47,18 ± 2,90
	Через 6 мес. после лечения		72,08 ± 5,94 ***, +++, ○○○	46,10 ± 2,68
ИЛ-4, пкг/мл	До начала лечения	26,20 ± 2,09	26,79 ± 1,96	27,33 ± 2,11
	Через 1 мес. после лечения		25,36 ± 1,80	27,50 ± 1,79
	Через 6 мес. после лечения		26,21 ± 1,82	27,08 ± 1,89
ИЛ-6, пкг/мл	До начала лечения	3404,0 ± 30,76	5244,03 ± 156,07 ***	5241,42 ± 104,9 ***
	Через 1 мес. после лечения		4060,85 ± 98,56 ***, +++, ○○○	5362,64 ± 132,9***
	Через 6 мес. после лечения		3615,07 ± 105,94 +++, ○○○	5193,09 ± 142,0***
ИЛ-8, пкг/мл	До начала лечения	1284,57 ± 37,19	6202,36 ± 206,92 ***	6274,48 ± 135,4***
	Через 1 мес. после лечения		1998,73 ± 33,82 ***, +++, ○○○	5910,85 ± 134,0***
	Через 6 мес. после лечения		1438,52 ± 86,50 +++, ○○○	5449,97 ± 133,3*** ○○○
ФНОα, пкг/мл	До начала лечения	156,20 ± 9,22	211,01 ± 10,18 ***	208,95 ± 10,03 ***
	Через 1 мес. после лечения		163,14 ± 6,11 +++, ○○○	211,25 ± 9,30 ***
	Через 6 мес. после лечения		158,68 ± 6,92 +++, ○○○	219,18 ± 8,04 ***
ИФНγ, пкг/мл	До начала лечения	65,07 ± 4,08	39,55 ± 3,27 ***	42,66 ± 4,35 ***
	Через 1 мес. после лечения		229,27 ± 6,00 ***, +++, ○○○	52,42 ± 3,20 *
	Через 6 мес. после лечения		75,82 ± 5,83 +++, ○○○	46,60 ± 3,39 ***

Примечание: Достоверность отличий между показателями здоровых и больных женщин: * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$, *** — $p < 0,001$.

Достоверность отличий между показателями основной и контрольной группы:

+ — $p < 0,05$, ++ — $p < 0,01$, +++ — $p < 0,001$

Достоверность отличий между показателями до и после лечения:

○ — $p < 0,05$, ○○ — $p < 0,01$, ○○○ — $p < 0,001$.

У больных, в комплексной терапии которых использовался ронколейкин, через 1 месяц после лапароскопии отмечалось увеличение продукции ИЛ-1 β на 67,1 %, ИЛ-2 — в 4,1 раза и ИФН γ — в 3,5 раза, при этом продукция ФНО α и ИЛ-6 у этих пациенток снижалась на 22,7 %, а ИЛ-8 — в 3,1 раза.

Таким образом, анализируя особенности продукции цитокинов МНК у больных НГЭ через 1 месяц после лапароскопии, можно утверждать, что у пациенток, получавших бусерелин-депо, не наблюдалось сколько-нибудь значимых изменений в иммунном статусе. При терапии ронколейкином отмечалось существенное увеличение активности клеток, реализующих Th1 иммунный ответ, что подтверждается снижением продукции ИЛ-8 и увеличением продукции ИЛ-2 и ИФН γ , а также наблюдалась тенденция к нормализации повышенной активности макрофагов, на что указывает снижение продукции ИЛ-6 и ФНО α .

Полученные данные иммунологического обследования убедительно подтверждают иммунорегуляторную эффективность ронколейкина в отношении именно тех звеньев иммунной системы, активность которых была снижена у больных наружным генитальным эндометриозом до начала лечения. С целью оценки результатов отдаленного влияния ронколейкина на иммунную систему больных нами оценивались показатели иммунитета у женщин основной и контрольной группы через 6 месяцев после лапароскопии.

Согласно полученным данным, через 6 месяцев после лапароскопии у женщин, получавших бусерелин-депо, не отмечалось достоверных изменений в составе иммунокомпетентных клеток по сравнению с исходными значениями, у них было достоверно увеличено процентное и абсолютное количество моноцитов и снижено процентное количество CD3-, CD4-, CD8-, CD16- и CD25-лимфоцитов, по сравнению со здоровыми женщинами.

У пациенток, получавших во время и после лапароскопии ронколейкин, через 6 месяцев от начала лечения относительное и абсолютное содержание всех изучаемых иммунокомпетентных клеток в периферической крови соответствовало значениям, характерным для здоровых женщин, за исключением незначительно увеличенного процентного и абсолютного количества CD25-лимфоцитов.

Через 6 месяцев после лапароскопии активность нейтрофилов в группе больных, получавших ронколейкин, достоверно не отличалась от нормальных показателей по данным спонтанного и стимулированного НСТ-теста, а в группе, получавшей бусерелин-депо,

активность нейтрофилов по результатам спонтанного НСТ-теста, была достоверно увеличена.

При изучении продукции цитокинов МНК ПК *in vitro* было установлено, что через 6 месяцев после лапароскопии у женщин, получавших бусерелин-депо, сохраняется достоверное увеличение продукции ИЛ-1 β на 20,9 %, ФНО α — на 40,3 %, ИЛ-6 — в 1,5 раза, ИЛ-8 — в 4,2 раза, а уровень продукции ИФН γ остается пониженным на 28,4 %.

В отличие от пациенток контрольной группы, МНК ПК больных, получавших ронколейкин, через 6 месяцев после лапароскопии продуцировали нормальное количество ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО α и ИФН γ , а уровень продукции ИЛ-2 у них оставался повышенным практически в 2 раза по сравнению с нормой.

Динамика изменения показателей иммунитета в процессе терапии ронколейкином представлена на рисунке 1.

Таким образом, через 6 месяцев после завершения курса лечения ронколейкином наблюдается нормализация основных иммунологических показателей, нарушения которых были зарегистрированы у больных НГЭ. В контрольной группе, не получавшей ронколейкин, к этому времени показатели иммунитета не отличаются от определяемых до начала лечения.

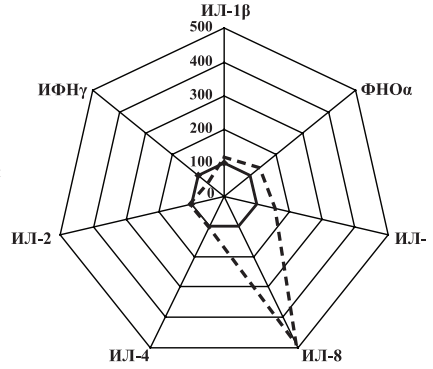
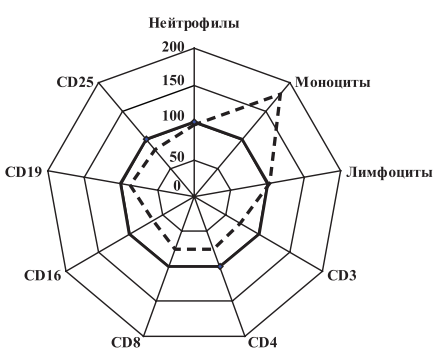
1.4.2. Клиническая эффективность цитокинотерапии ронколейкином

В соответствии с разработанным протоколом клинического испытания ронколейкина одним из дополнительных критериев его эффективности являлось течение послеоперационного периода у больных НГЭ.

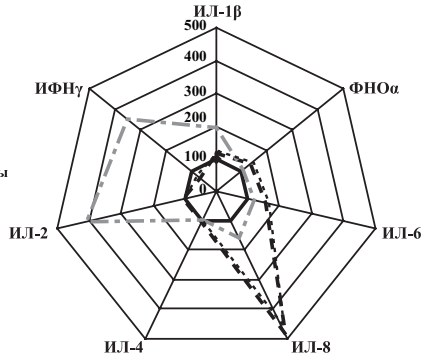
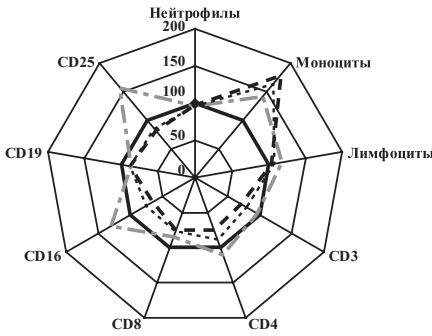
При оценке течения послеоперационного периода учитывались: интенсивность болевого синдрома, температурная реакция, длительность пребывания в стационаре, наличие тяжелых послеоперационных осложнений (табл. 8).

Сразу необходимо отметить, что ни у одной из пациенток основной и контрольной группы в раннем послеоперационном периоде не было кровотечения, кишечной непроходимости и перитонита, то есть осложнений, требующих повторного хирургического вмешательства.

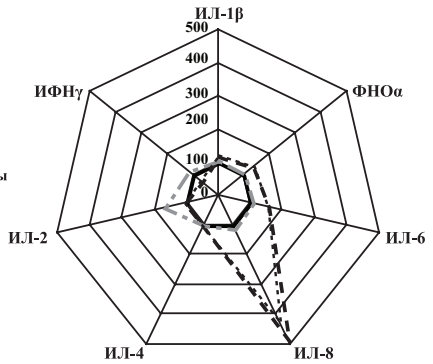
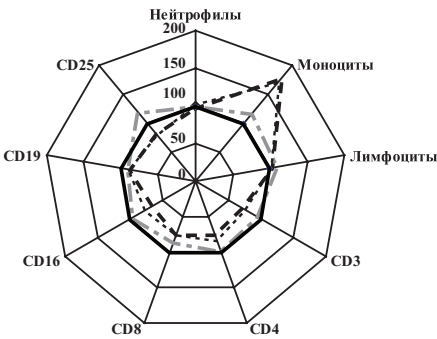
При изучении частоты возникновения, интенсивности болевого синдрома и температурной реакции в послеоперационном периоде нами были выявлены отличия между основной и контрольной группой. Так, у пациенток контрольной группы в первые сутки



До начала лечения



Через 1 месяц после лапароскопии



Через 6 месяцев после лапароскопии

Рис. 1. Динамика изменения состава и продукции цитокинов МНК периферической крови в процессе наблюдения за больными основной и контрольной групп (— доноры, - - больные НГЭ до лапароскопии, - - - группа, получавшая буссерлин-депо, - · - группа, получавшая ронколейкин)

Таблица 8

Особенности течения послеоперационного периода на фоне применения Ронколейкина

Признак	Ронколейкин (n = 40)	Плацебо (n = 40)	χ^2
Болевой синдром, требующий медикаментозного вмешательства			
1-е сутки	17 (42,5 ± 7,9 %)	40 (100,0 %)	< 0,001
2-е сутки	15 (37,5 ± 7,0 %)	39 (97,5 ± 2,5 %)	< 0,001
3-е сутки	2 (5,0 ± 3,4 %)	12 (30,0 ± 7,2 %)	< 0,001
Повышение температуры тела			
1-е сутки	32 (80,0 ± 6,3 %)	10 (25,0 ± 6,8 %)	< 0,001
2-е сутки	27 (67,5 ± 7,4 %)	8 (20,0 ± 6,3 %)	< 0,001
3-е сутки	17 (42,5 ± 7,9 %)	3 (7,5 ± 4,2 %)	< 0,001

после операции в 10 (25,0 %) случаях интенсивный болевой синдром требовал применения наркотических анальгетиков, а у оставшихся 30 (75,0 %) больных болевой синдром расценивался как среднеинтенсивный и купировался использованием нестероидных противовоспалительных средств. На вторые сутки после лапароскопии у 39 (97,5 %) больных контрольной группы сохранялся болевой синдром, купируемый введением нестероидных противовоспалительных препаратов. На третьи сутки после операции у 12 (30,0 %) женщин контрольной группы болевой синдром требовал применения нестероидных противовоспалительных средств, а у оставшихся 28 (70,0 %) не требовал медикаментозного вмешательства.

На фоне введения ронколейкина в первые сутки после операции интенсивность болевого синдрома требовала применения наркотических анальгетиков только у 5 (12,5 %) больных, у 12 (30,0 %) боль купировалась применением нестероидных противовоспалительных средств и у 10 (25,0 %) не требовала медикаментозного вмешательства. На вторые сутки у 15 (37,5 %) пациенток боль купировалась применением нестероидных противовоспалительных средств, а у 19 (47,5 %) болевой синдром не требовал использования медикаментов. Начиная с третьих суток, у 2 пациенток болевой синдром купировался применением нестероидных противовоспалительных средств, а у остальных пациенток болевой синдром отсутствовал.

Повышение температуры тела в первые сутки после операции наблюдалось у 10 (25,0 %) больных контрольной группы и у 32 (80,0 %) больных, получавших ронколейкин. На вторые сутки после операции повышение температуры тела наблюдалось у 8 (20,0 %)

больных контрольной группы и у 27 (67,5 %) больных, получавших ронколейкин. На третьи сутки после операции повышение температуры тела наблюдалось у 3 (7,5 %) больных контрольной группы и у 17 (42,5 %) больных, получавших во время операции ронколейкин.

Температурная реакция на фоне применения Ронколейкина выявлялась чаще и была более выраженной как по продолжительности (в контрольной группе 1–2 дня, в основной — 2–4 дня), так и по интенсивности (в контрольной группе максимальное повышение температуры до 37,5 °С, в основной, получавшей Ронколейкин, — до 38,1 °С). Подобная температурная реакция является побочным эффектом применения цитокинотерапии и существенно не влияет на общее самочувствие больных.

Все больные основной и контрольной группы были выписаны из стационара в планируемый срок — на 4-е сутки послеоперационного периода. Необходимо отметить, что у пациенток, получавших после операции ронколейкин, несмотря на более выраженную температурную реакцию, интенсивность и продолжительность болевого синдрома была достоверно меньше, чем в контрольной группе.

Полученные данные позволяют утверждать, что использование во время операции и в раннем послеоперационном периоде ронколейкина позволяет улучшить течение послеоперационного периода за счет уменьшения интенсивности и продолжительности болевого синдрома.

В течение месяца селективной иммунотерапии ронколейкином у части больных наблюдались «цитокиновые реакции» в виде гипертермии, озноба и боли в месте инъекции, все они носили кратковременный характер, как правило, не требовали медикаментозной коррекции, не оказывали существенного влияния на качество жизни больных и прекращались сразу после завершения иммунотерапии.

Учитывая тот факт, что у пациенток контрольной группы в течение 6 месяцев после лапароскопического удаления очагов эндометриоза проводилась терапия агонистами ГнРГ, целесообразно представить данные в отношении спектра побочных эффектов бусерелина-депо, которых не было в группе, получавшей ронколейкин (табл. 9).

Согласно представленным данным, на фоне приема бусерелина-депо, начиная с первого месяца, у 29 (72,5 %) больных, а после второй инъекции — у 100 % пациенток развивалась аменорея. Через 3 месяца лечения у 10 больных (25,0 %) наблюдались приливы жара, у 12 — (30,0 %) эмоциональная лабильность, у 5 — (12,5 %) снижение либидо, у 3 — (7,5 %) сухость влагалища. К концу курса лечения бусерелином-депо приливы жара наблюдались у 38 (95,0 %) больных, эмоциональная лабильность — у 25 (62,5 %), сухость

Таблица 9

Побочные эффекты, наблюдаемые на фоне введения бусерелина-депо (%)

Время наблюдения	Аменорея	Приливы жара	Снижение либидо	Эмоциональная лабильность	Сухость влагалища	Боли в спине при нагрузке
1 месяц	29 (72,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
3 месяца	40 (100,0)	10 (25,0)	5 (12,5)	12 (30,0)	3 (7,5)	0 (0,0)
6 месяцев	40 (100,0)	38 (95,0)	15 (37,5)	25 (62,5)	25 (62,5)	15 (37,5)

влагалища — у 25 (62,5 %), снижение либидо и боль в спине при статической нагрузке — у 15 (37,5 %) больных.

Таким образом, в течение 6 месяцев применения бусерелина-депо у большинства больных НГЭ развивается псевдоменопаузальное состояние с клиническими проявлениями, характерными для выраженной гипоэстрогении. Несмотря на то, что подобные эффекты носили проходящий характер и прекращались через 1–2 месяца после отмены препарата, в течение 6 месяцев применения они оказывали у большинства больных существенное отрицательное влияние на их качество жизни, чего не наблюдалось у пациентов, получавших ронколейкин.

При оценке клинического эффекта ронколейкина нами учитывалась частота выявления болевого синдрома, нарушений менструальной функции и психоэмоциональных нарушений через 1, 3, 6 и 12 месяцев после завершения курса иммунотерапии. В качестве сравнения оценивалась частота выявления аналогичных симптомов через 1, 3, 6 и 12 месяцев после завершения курса лечения бусерелином-депо, как препаратом, относящимся к группе наиболее эффективных гормональных средств в отношении профилактики рецидивов НГЭ.

До начала терапии болевой синдром в виде дисменореи, тазовых болей, диспареунии и боли в крестце имел место у 77 (96,3 %) больных основной и контрольной групп: 38 (95,0 %) больных, получавших ронколейкин, и 39 (97,5 %) больных, получавших бусерелин-депо (табл. 10).

Через 1 месяц после окончания иммунотерапии ронколейкином жалобы на болевой синдром сохранялись у 1 (2,5 %) больной, так же как и в контрольной группе, получавшей бусерелин-депо. В течение 3 месяцев после завершения лечения (4 месяца после операции — в группе, получавшей ронколейкин, и 9 месяцев после операции —

Таблица 10

Динамика болевого синдрома у больных НГЭ на фоне лечения Ронколейкином (%)

Время после завершения противорецидивной терапии	Ронколейкин (n = 40)	Бусерелин-депо (n = 40)	$p\chi^2$
До лечения	38 (95,0 ± 3,4 %)	39 (97,5 ± 2,5 %)	1,000
1 месяц	1 (2,5 ± 2,5 %)	1 (2,5 ± 2,5 %)	0,472
3 месяца	3 (7,5 ± 4,2 %)	4 (10,0 ± 4,7 %)	1,000
6 месяцев	7 (17,5 ± 6,0 %)	11 (27,5 ± 7,1 %)	0,422
12 месяцев	7 (17,5 ± 6,0 %)	13 (32,5 ± 7,4 %)	0,197

в группе, получавшей бусерелин-депо) болевой синдром выявлялся у 3 (7,5 %) больных, получавших ронколейкин, и 4 (10,0 %) больных, получавших бусерелин-депо. Через 6 месяцев после завершения лечения (7 месяцев после операции — в группе, получавшей ронколейкин, и 12 месяцев после операции — в группе, получавшей бусерелин-депо) болевой синдром выявлялся у 7 (17,5 %) больных, получавших ронколейкин, и 11 (27,5 %) больных, получавших бусерелин-депо. Через 12 месяцев наблюдения (13 месяцев после операции — в группе, получавшей иммунотерапию, и 18 месяцев после операции — в группе, получавшей бусерелин-депо) количество пациентов с болевым синдромом в группе, получавшей ронколейкин, не изменилось, а в группе, получавшей бусерелин-депо, увеличилось до 13 (32,5 %) женщин (табл. 10, рис. 2).

Таким образом, на фоне терапии ронколейкином основное количество рецидивов болевого синдрома наблюдается в течение 6 месяцев после завершения цитокинотерапии, после чего у оставшихся пациенток наступает стойкий клинический эффект. На фоне приема бусерелина-депо в течение 6 месяцев у большинства больных наблюдается период мнимого благополучия в отношении болевого синдрома. Однако после отмены гормонального лечения в течение 12 месяцев наблюдения количество рецидивов болевого синдрома возрастает практически в 2 раза по сравнению с группой пациенток, получавших ронколейкин.

До начала лечения нарушения менструальной функции в виде меноррагий и мажущих кровянистых выделений до и после менструации отмечались у 42 (52,5 %) больных: у 21 (52,5 %) больной, получавшей после лапароскопии ронколейкин, и у 21 (52,5 %) пациентки, получавшей после лапароскопии бусерелин-депо (табл. 11).

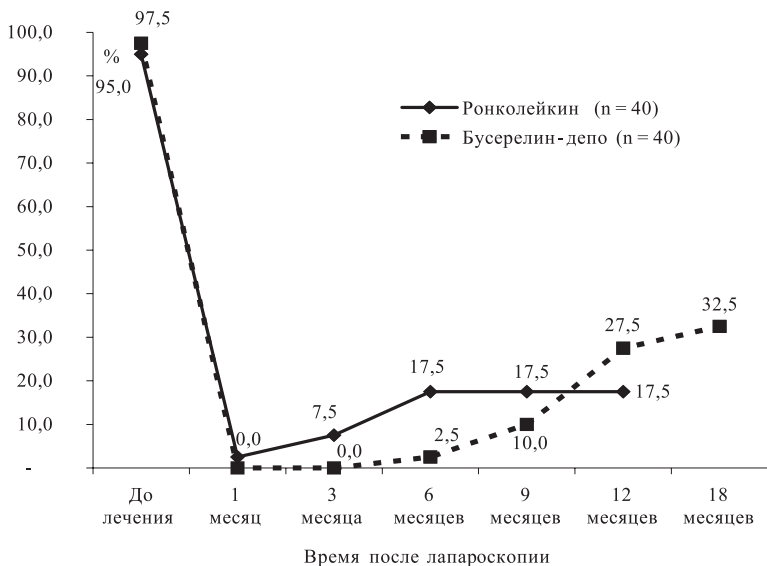


Рис. 2. Динамика болевого синдрома у больных НГЭ после лапароскопического удаления очагов эндометриоза с последующим применением ронколейкина и бусерелина-депо

Таблица 11

Динамика нарушений менструального цикла у больных НГЭ на фоне лечения ронколейкином (%)

Время после завершения противорецидивной терапии	Ронколейкин (n = 40)	Бусерелин-депо (n = 40)	$p\chi^2$
До лечения	21 (52,5 ± 2,4 %)	21 (52,5 ± 2,4 %)	0,823
1 месяц	1 (2,5 ± 2,5 %)	0 (0,0 %)	1,000
3 месяца	2 (5,0 ± 3,4 %)	0 (0,0 %)	0,474
6 месяцев	4 (10,0 ± 4,7 %)	4 (10,0 ± 4,7 %)	0,709
12 месяцев	5 (12,5 ± 5,2 %)	5 (12,5 ± 5,2 %)	0,735

Через 1 месяц после окончания иммунотерапии ронколейкином жалобы на нарушения менструального цикла сохранялись у 1 (2,5 %) больной, а в группе, получавшей бусерелин-депо, таких жалоб не отмечалось. В течение 3 месяцев после завершения лечения (4 месяца после операции — в группе, получавшей ронколейкин, и 9 месяцев после операции — в группе, получавшей бусерелин-депо) нарушения менструального цикла наблюдались у 2 (5,0 %) больных, получавших ронколейкин, и ни у одной больной, получавшей бусерелин-депо. Через 6 месяцев после завершения

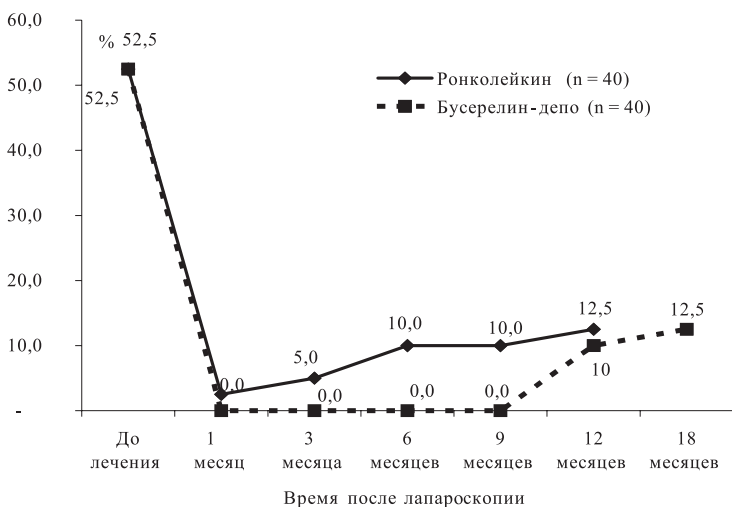


Рис. 3. Динамика нарушений менструального цикла у больных НГЭ после лапароскопического удаления очагов эндометриоза с последующим применением ронколейкина и бусерелина-депо

лечения (7 месяцев после операции — в группе, получавшей ронколейкин, и 12 месяцев после операции — в группе, получавшей бусерелин-депо) нарушения менструального цикла наблюдались у 4 (10,0 %) больных, получавших ронколейкин, и 4 (10,0 %) больных, получавших бусерелин-депо. Через 12 месяцев наблюдения (13 месяцев после операции — в группе, получавшей иммунотерапию, и 18 месяцев после операции — в группе, получавшей бусерелин-депо) количество пациентов с нарушением менструального цикла в группах, получавших ронколейкин и бусерелин-депо, составило по 5 (12,5 %) больных (табл. 11, рис. 3).

Таким образом, при терапии ронколейкином основное количество рецидивов нарушений менструального цикла наблюдается в течение 6 месяцев после завершения цитокинотерапии. На фоне приема бусерелина-депо в течение 6 месяцев у больных отмечается медикаментозная аменорея, а в последующие 3 месяца наблюдения становление нормального менструального цикла, в связи с чем на этом этапе наблюдения жалобы на нарушения менструальной функции пациентки контрольной группы не предъявляли. Однако через 6 месяцев после отмены гормонального лечения у пациентов контрольной группы количество рецидивов нарушений менструальной функции соответствовало больным основной группы.

Таблица 12

Динамика нарушений психоэмоциональной сферы у больных НГЭ на фоне лечения ронколейкином (%)

Время после завершения противорецидивной терапии	Ронколейкин (n = 40)	Бусерелин-депо (n = 40)	$p\chi^2$
До лечения	40 (100,0 %)	40 (100,0 %)	1,000
1 месяц	1 (2,5 ± 2,5 %)	2 (5,0 ± 3,4 %)	1,000
3 месяца	3 (7,5 ± 4,2 %)	4 (10,0 ± 4,7 %)	1,000
6 месяцев	8 (20,0 ± 6,3 %)	11 (27,5 ± 7,1 %)	0,599
12 месяцев	8 (20,0 ± 6,3 %)	15 (37,5 ± 7,7 %)	0,138

Нарушения психоэмоциональной сферы от раздражительности до депрессии наблюдались у 100 % больных основной и контрольной группы (табл. 12).

Через 1 месяц после окончания иммунотерапии ронколейкином жалобы на психоэмоциональные нарушения сохранялись у 1 (2,5 %) больной, а в группе, получавшей бусерелин-депо, — у 2 (5,0 %). Через 3 месяца после завершения лечения психоэмоциональные нарушения наблюдались у 3 (7,5 %) больных, получавших ронколейкин, и у 4 (10,0 %) больных контрольной группы. Через 6 месяцев наблюдения психоэмоциональные нарушения наблюдались у 8 (20,0 %) больных, получавших ронколейкин, и в дальнейшем изменений частоты психоэмоциональных нарушений в этой группе не наблюдалось на протяжении 6 месяцев наблюдения. В группе больных, получавших бусерелин-депо, психоэмоциональные нарушения через 6 месяцев после прекращения терапии наблюдались у 11 (27,5 %) больных, а через 12 месяцев — у 15 (37,5 %) пациентов (табл. 12, рис. 4).

Таким образом, при терапии ронколейкином основное количество рецидивов нарушений психоэмоционального состояния наблюдалось в течение 6 месяцев после завершения цитокинотерапии. У пациентов контрольной группы после терапии бусерелином-депо в течение 6 месяцев отмечается относительное психоэмоциональное благополучие, однако через 6 месяцев после отмены гормонального лечения количество рецидивов психоэмоциональных нарушений превышало таковое в сравнении с больными основной группы.

Резюмируя полученные данные, можно утверждать, что при терапии ронколейкином максимальный клинический эффект в отношении симптомов НГЭ наступает гораздо раньше, чем при использовании гормональной терапии (4 и 9 месяцев после операции соответственно). Частота возврата клинических проявлений НГЭ не

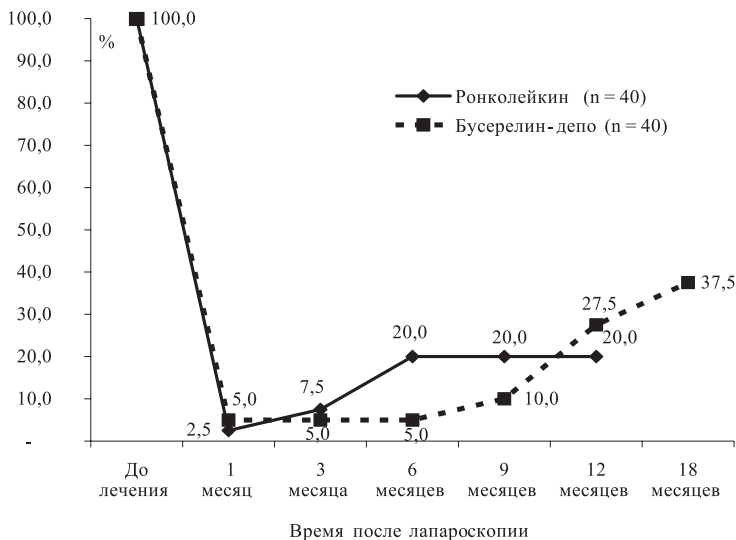


Рис. 4. Динамика нарушений психоэмоционального состояния у больных НГЭ после лапароскопического удаления очагов эндометриоза с последующим применением ронколейкина и бусерелина-депо

зависит от используемого метода лечения, различия между группами касаются только времени наступления (для пациенток, получавших иммунотерапию, — 7 месяцев; для больных, получавших гормональную терапию, — 18 месяцев). Таким образом, монотерапия ронколейкином в послеоперационном периоде оказывает аналогичный эффект в отношении клинических проявлений НГЭ, что и гормональное лечение агонистами ГнРГ в послеоперационном периоде, но без побочных эффектов последних.

Для изучения эффективности ронколейкина в терапии ассоциированного с НГЭ бесплодия нами определялась частота наступления беременности в течение 12 месяцев после завершения иммунотерапии в группе больных с бесплодием. В качестве контроля оценивалась частота наступления беременности в группе больных НГЭ с бесплодием в течение 12 месяцев после завершения терапии бусерелином-депо.

До начала лечения жалобы на бесплодие предъявляли 24 больные (60,0 %) основной и 22 (55,0 %) пациентки контрольной группы. Через 3 месяца после завершения курса лечения ронколейкином беременность наступила у 2 больных (8,3 %) с бесплодием, а в контрольной группе через 3 месяца после завершения гормональной терапии беременность не наступила ни у одной больной. Через 6 месяцев после

Таблица 13

Частота наступления беременности у женщин с бесплодием, ассоциированным с НГЭ, после лапароскопического удаления очагов НГЭ с последующей терапией ронколейкином и бусерелином-депо

Время после завершения противорезидивной терапии	Ронколейкин (n = 24)	Бусерелин-депо (n = 22)	$p\chi^2$
До лечения	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	1,000
1 месяц	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	1,000
3 месяца	2 (8,3 ± 4,4 %)	0 (0,0 %)	0,509
6 месяцев	10 (41,7 ± 10,0 %)	5 (22,7 ± 8,9 %)	0,292
12 месяцев	17 (70,8 ± 9,3 %)	8 (36,4 ± 10,3 %)	< 0,04

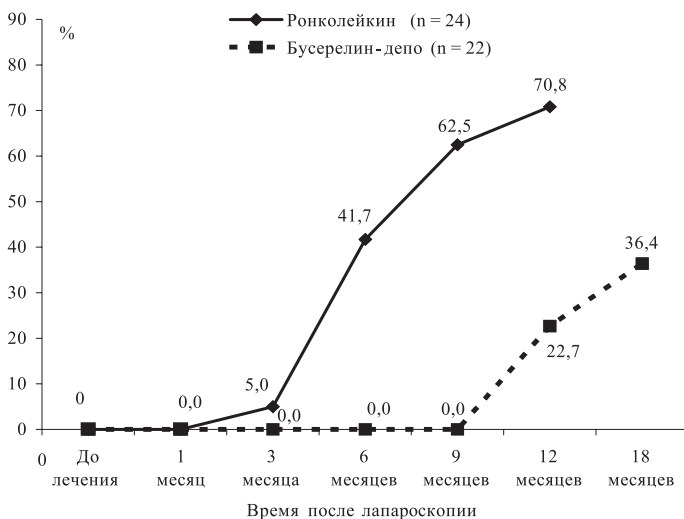


Рис. 5. Частота наступления беременности у больных с бесплодием, ассоциированным с НГЭ, после лапароскопического удаления очагов эндометриоза с последующим применением ронколейкина и бусерелина-депо

завершения лечения беременность наступила у 10 (41,7 %) больных, получавших ронколейкин, и у 5 (22,7 %) пациенток, получавших бусерелин-депо. Через 12 месяцев после завершения лечения беременность наступила у 17 (70,8 %) больных, получавших ронколейкин, и у 13 (40,9 %) больных, получавших бусерелин-депо (табл. 13, рис. 5).

Согласно полученным данным, через 12 месяцев после завершения курса лечения жалобы на бесплодие сохранялись у 7 (29,2 %) из 24 больных, получавших ронколейкин, и у 13 (59,1 %) из 22 больных,

пролеченных по стандартной схеме бусерелином-депо. Через 12 месяцев после операции беременность у больных с бесплодием, получавших ронколейкин, наступила в 17 случаях (70,8 %), а в группе, получавшей бусерелин-депо, — в 5 (22,7 %). В дальнейшем, за 6 месяцев наблюдения, частота наступления беременности была одинаковой в обеих группах: 3 (12,5 %) — в группе, получавшей ронколейкин, и 3 (13,6 %) — в группе, получавшей бусерелин-депо.

Таким образом, частота наступления беременности после хирургического удаления очагов НГЭ была максимальной в течение первых 6 месяцев после операции, именно в это время на фоне гормонального лечения наблюдается медикаментозная аменорея. В дальнейшем вероятность наступления беременности достоверно снижалась. Вероятно, именно этим определяется достоверно большая частота наступления беременности в группе, получавшей ронколейкин, по сравнению с больными, получавшими гормональную терапию.

Из 17 женщин, беременность которых наступила после терапии ронколейкином, беременность доносили 13 (76,5 %), а из 8 беременных, получавших в послеоперационном периоде бусерелин-депо — 6 (75,0 %). Все они были родоразрешены путем операции кесарева сечения, в процессе выполнения которой не было обнаружено очагов эндометриоза и спаечного процесса в малом тазу, вследствие чего их можно было отнести в группу с достигнутым эффектом от проводимого лечения.

До операции уровень СА125 выше 35 МЕ/мл определялся у 57 (71,3 %) больных НГЭ. Через 1 месяц после завершения лечения уровень СА125 выше 35 МЕ/мл был зарегистрирован у 2 (5,0 %) больных, получавших ронколейкин, и у 3 (7,5 %) больных, получавших бусерелин-депо. Через 3 месяца после завершения лечения повышенный уровень СА125 наблюдался у 4 (10,0 %) пациенток, получавших ронколейкин, и 5 (12,5 %) больных контрольной группы. Через 6 месяцев наблюдения повышенный уровень СА125 был у 8 (20,0 %) больных, получавших ронколейкин, и у 12 (30,0 %) пациенток контрольной группы. Через 12 месяцев наблюдения повышение уровня СА125 выявлялось у 10 (25,0 %) больных, получавших ронколейкин, и у 15 (37,5 %) больных, получавших бусерелин-депо (табл. 14, рис. 6).

Таким образом, динамика изменения уровня СА125 у больных основной и контрольной групп на фоне проводимого лечения примерно соответствовала динамике клинических проявлений заболевания. Необходимо отметить, что в группе, получавшей ронколейкин, через 12 месяцев после завершения иммунотерапии возрастание уровня СА125 выше 35 МЕ/мл было зарегистрировано у 2 больных без

Таблица 14

Динамика уровня СА125 в сыворотке крови больных НГЭ, после лапароскопического удаления очагов эндометриоза с последующей терапией ронколейкином и бусерелином-депо

Время после завершения противорезидивной терапии	Ронколейкин (n = 40)	Бусерелин-депо (n = 40)	$P\chi^2$
До лечения	29 (72,5 ± 7,2 %)	28 (70,0 ± 7,1 %)	1,000
1 месяц	2 (5,0 ± 3,4 %)	3 (7,5 ± 4,2 %)	1,000
3 месяца	4 (10,0 ± 4,7 %)	5 (12,5 ± 5,2 %)	1,000
6 месяцев	8 (20,0 ± 6,3 %)	12 (30,0 ± 7,4 %)	0,439
12 месяцев	10 (25,0 ± 6,8 %)	15 (37,5 ± 7,7 %)	0,335

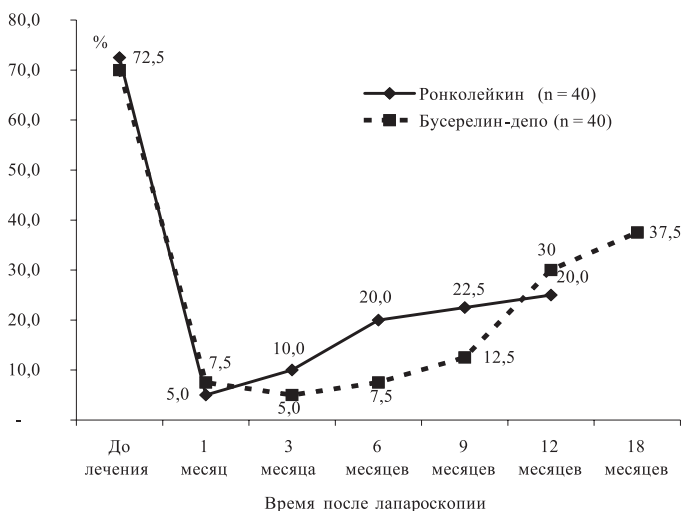


Рис. 6. Динамика уровня СА125 у больных с НГЭ после лапароскопического удаления очагов эндометриоза и последующего назначения Ронколейкина и Бусерелина-депо

клинических проявлений заболевания, чего не наблюдалось в группе, получавшей бусерелин-депо.

В соответствии с разработанным Протоколом клинических испытаний через 12 месяцев после завершения лечения (13 месяцев после операции — у больных, получавших ронколейкин, и 18 месяцев после операции — у больных, получавших бусерелин-депо) у всех не беременных женщин с НГЭ была выполнена контрольная лапароскопия (27 больных, получавших ронколейкин, и 34 — получавших бусерелин-депо). У 13 беременных пациенток, получавших ронколейкин, и шести, получавших бусерелин-депо, в сроке доношенной беременности было выполнено кесарево сечение.

Таблица 15

Наличие очагов НГЭ по данным контрольного лапароскопического исследования или операции кесарева сечения (%)

Время после завершения лечения	Ронколейкин (n = 40)	Бусерелин-депо (n = 40)	$p\chi^2$
До лечения	40 (100,0 %)	40 (100,0 %)	1,000
Через 12 месяцев	12 (30,0 ± 7,2 %)	15 (37,5 ± 7,7 %)	0,636

При выполнении диагностической лапароскопии или кесарева сечения очаги эндометриоза на брюшине малого таза или яичниках были обнаружены у 12 (30,0 %) больных, получавших ронколейкин, и у 15 (37,5 %) — получавших бусерелин-депо (табл. 15).

Таким образом, частота рецидивов НГЭ была примерно одинаковой во всех группах, вне зависимости от используемого метода лечения.

В случае рецидива заболевания количество очагов НГЭ чаще всего составляло 1–2 и достоверно не отличалось между группами: в группе, получавшей ронколейкин, 10 (83,3 %) больных; в группе, получавшей бусерелин-депо, 12 больных. Частота выявления моно- и гетерохромных очагов НГЭ в случае его рецидива не зависела от группы наблюдения. При этом красные очаги в сочетании с черными встречались у 1 (8,3 %) больной, получавшей ронколейкин, и у 8 (53,3 %) больных, получавших бусерелин-депо, а изолированные черные очаги НГЭ и их комбинации с белыми встречались у 8 (66,7 %) больных, получавших ронколейкин, и 6 (40,0 %), получавших бусерелин-депо. Изолированные белые очаги НГЭ встречались у 3 (25,0 %) больных, получавших ронколейкин, и у 1 (6,7 %) пациентки, получавшей бусерелин-депо.

Таким образом, если в группе больных, получавших ронколейкин, в случае рецидива заболевания превалировали черные и белые очаги НГЭ, то в группе больных, получавших бусерелин-депо, более чем в половине случаев встречались красные, активно пролиферирующие, очаги НГЭ.

В случае рецидива заболевания, вне зависимости от используемого метода лечения, наиболее часто очаги эндометриоза локализовались на брюшине крестцово-маточных связок (10 (83,3 %) больных, получавших ронколейкин, и 11 (73,3 %) больных, получавших бусерелин-депо) и в яичниках (8 (66,7 %) больных, получавших ронколейкин, и 10 (66,7 %) больных, получавших бусерелин-депо). Брюшина Дугласова пространства поражалась у 2 (16,7 %) больных, получавших ронколейкин, и у 5 (33,3 %) пациенток, получавших бусерелин-депо.

Таким образом, в случае рецидива НГЭ во всех группах наблюдения достоверно реже, чем при первой операции, выявлялось поражение брюшины Дугласова пространства и широких маточных связок, а поражения брюшины пузырно-маточной складки при рецидивах НГЭ не наблюдалось.

Наличие спаечного процесса при выполнении оперативного вмешательства было выявлено у 4 (10,0 %) больных, получавших ронколейкин, и у 15 (37,5 %) больных, получавших бусерелин-депо ($p < 0,001$). При выполнении контрольной лапароскопии непроходимость одной маточной трубы была зарегистрирована у 2 (6,9 %) больных, получавших ронколейкин и 10 (29,4 %) пациенток, получавших бусерелин-депо. Двухсторонняя непроходимость маточных труб наблюдалась у 1 (3,4 %) больной, получавшей ронколейкин, и 5 (14,7 %) больных контрольной группы.

Таким образом, в группе больных, получавших ронколейкин, частота выявления спаечного процесса и непроходимости маточных труб была достоверно ниже, чем в группе больных, получавших бусерелин-депо.

1.5. Заключение

Резюмируя полученные данные, можно сформулировать основные показания к применению ронколейкина в комплексной терапии наружного генитального эндометриоза, очертить круг положительных и побочных эффектов препарата, а также рекомендовать оригинальную схему его применения.

Положительные стороны применения ронколейкина в комплексной терапии наружного генитального эндометриоза:

1. Благоприятное течение послеоперационного периода, характеризующееся уменьшением интенсивности и продолжительности болевого синдрома.
2. Отсутствие побочных эффектов, связанных с гипоэстрогенией, возникающей на фоне приема агонистов ГнРГ.
3. Значительное снижение себестоимости и продолжительности лечения при одинаковой с гормональными препаратами эффективности профилактики рецидивов наружного генитального эндометриоза.
4. Более ранний регресс клинических проявлений НГЭ в виде болевого синдрома и психоэмоциональных нарушений — при отсутствии рецидива заболевания.
5. Уменьшение частоты спаечного процесса и непроходимости маточных труб.

6. Увеличение в 2 раза частоты наступления беременности у женщин с бесплодием, ассоциированным с наружным генитальным эндометриозом, по сравнению с пациентками, получавшими гормональное лечение.

Побочные эффекты, связанные с применением ронколейкина, проявляются в виде повышения температуры тела на 0,5–1 градус от исходной, небольшого озноба, сонливости, увеличения потоотделения. Как правило, все эти эффекты проходят самостоятельно и не требуют медикаментозных вмешательств. В случае возникновения лихорадки на фоне введения ронколейкина возможно применение нестероидных противовоспалительных средств.

Взаимодействие ронколейкина с другими лекарственными препаратами.

Не рекомендуется смешивать ронколейкин с другими лекарственными препаратами в одном растворе. Совместное применение с глюкокортикоидами снижает его иммунокорректирующий эффект.

Показания и условия для эффективного применения ронколейкина в терапии наружного генитального эндометриоза:

1. Ронколейкин для лечения наружного генитального эндометриоза рекомендуется использовать после лапароскопического удаления эндометриоидных очагов, разъединения спаек и восстановления проходимости маточных труб.
2. Учитывая уменьшение выраженности спаечного процесса, благоприятное течение послеоперационного периода и увеличение частоты наступления беременности, использование в послеоперационном периоде Ронколейкина можно рекомендовать:
 - в качестве монотерапии — больным активного репродуктивного возраста с бесплодием, ассоциированным с наружным генитальным эндометриозом;
 - в качестве дополнения к стандартной гормональной терапии — всем больным наружным генитальным эндометриозом.
3. Учитывая наличие «бессимптомных» рецидивов эндометриоза, лечение ронколейкином необходимо проводить под динамическим контролем уровня СА125 в периферической крови.
4. При отсутствии беременности, возврате клинических проявлений или увеличении уровня СА125 в периферической крови в течение 12 месяцев после завершения иммунотерапии больным наружным генитальным эндометриозом показана повторная диагностическая лапароскопия с последующим назначением гормонального лечения по общепринятым схемам.

Предлагаемая схема применения ронколейкина в комплексной терапии наружного генитального эндометриоза:

После лапароскопического удаления или коагуляции очагов НГЭ, разъединения спаек и хромосальпингоскопии ввести в брюшную полость 0,5 мг (500 000 МЕ) ронколейкина, разведенного в 10 мл физиологического раствора.

На 2-е и 4-е сутки послеоперационного периода вводить внутривенно в течение 3–4 часов по 0,5 мг ронколейкина, разведенного в 400 мл физиологического раствора.

В дальнейшем вводить внутривенно в течение 3–4 часов по 0,5 мг ронколейкина, разведенного в 400 мл физиологического раствора, 2 раза в неделю в течение 3 недель.

Таким образом, лечение ронколейкином продолжается в течение 1 месяца, а курсовая доза препарата составляет 4,5 мг.

ГЛАВА 2.

ИММУНОТЕРАПИЯ РОНКОЛЕЙКИНОМ АДЕНОМИОЗА ПОСЛЕ ЭМБОЛИЗАЦИИ МАТОЧНЫХ АРТЕРИЙ ПО ПОВОДУ МИОМЫ МАТКИ

2.1. Современные методы консервативного лечения сочетания аденомиоза с миомой матки

В отличие от НГЭ в структуре показаний к хирургическому лечению на долю аденомиоза приходится всего 0,7–0,9 % от всех гинекологических операций, т. е. основным методом лечения этой патологии остается консервативная терапия [20].

Современные принципы консервативного лечения аденомиоза основаны на представлении об этом заболевании как гормонозависимом. В то же время при выборе гормональной терапии необходимо учитывать, что аденомиоз является причиной нарушения репродуктивной функции у 15,3 % женщин с бесплодием и привычным невынашиванием беременности, а в 60 % случаев сочетается с миомой тела матки. Миома тела матки так же, как и аденомиоз, оказывает негативное влияние на качество жизни и репродуктивную функцию больных. При этом сочетание миомы матки с аденомиозом это отрицательное влияние существенно увеличивает [12, 20, 59, 67, 96].

Согласно имеющимся литературным данным, эффективность гормональной терапии миомы матки в отличие от аденомиоза до сих пор является предметом дискуссии. По мнению большинства авторов, ни один из используемых ныне гормональных препаратов не может стать средством радикального лечения этого заболевания [25, 26, 36, 49, 62, 87].

Недостаточная эффективность и высокий процент побочных эффектов гормональной терапии при миоме матки способствовали развитию новых направлений в консервативном лечении этого заболевания у женщин с невыполненной репродуктивной функцией. В последние годы во всем мире приобретает возрастающую популярность ЭМА как новое направление в консервативном лечении миом матки [7, 14, 95, 97].

Целью ЭМА является полная окклюзия сосудистого русла и магистральной артерии, при этом возникает инфаркт в миоматозных узлах, так как артерии в них являются, в основном, концевыми, а миометрий имеет богатое коллатеральное кровоснабжение, благодаря которому питание миометрия быстро восстанавливается. Ишемия, длительно сохраняющаяся в узлах, вызывает их геморрагическую дегенерацию. Уменьшение

размеров матки является следствием резорбции некротизированных тканей и уменьшения клеточного компонента опухоли. Согласно имеющимся данным, после проведения ЭМА уменьшение объема миомы наблюдалось более чем у 90 % пациенток [15, 34, 41, 95, 97].

Высокая эффективность чрезкатетерной ЭМА при миоме матки привела к широкому распространению ЭМА в клинике. Также ЭМА используют и у пациенток с сочетанной патологией, поскольку в 60 % случаев миома матки сочетается с аденомиозом. Отсутствие показаний для гормональной терапии после выполнения ЭМА, а также успешное применение ронколейкина при НГЭ позволяют предложить монотерапию ронколейкином для лечения аденомиоза.

2.2. Протокол клинического исследования

2.2.1. Цель исследования

Цель исследования: оценить эффективность иммунотерапии с использованием препарата ронколейкин в отношении клинических проявлений, частоты наступления рецидивов аденомиоза и восстановления фертильности у женщин с бесплодием, ассоциированным с аденомиозом, после ЭМА по поводу миомы матки в сочетании с аденомиозом.

2.2.2. Характер исследования

Простое «слепое», рандомизированное, плацебо-контролируемое исследование.

2.2.3. Препараты, дозы и пути введения

Курс иммунопрофилактики включал в себя 5 внутривенных инъекций ронколейкина в дозе 0,5 мг (или препарата плацебо) на 1, 3, 5, 7 и 9-е сутки после ЭМА. Перед внутривенным введением препарата содержимое ампулы разводили в 2 мл физиологического раствора. Полученный раствор добавляли к 400 мл физиологического раствора и вводили внутривенно капельно в течение 4 часов.

2.2.4. Длительность исследования

Длительность исследования: 24 месяца.

2.2.5. Изучение эффективности

Основной параметр эффективности — отсутствие признаков аденомиоза при выполнении контрольной гистероскопии и гистеросальпингографии через 12 месяцев после ЭМА и завершения иммунотерапии.

Дополнительные критерии эффективности:

- улучшение течения постэмболизационного синдрома;
- регрессия клинических проявлений аденомиоза (болевого синдрома, нарушения менструального цикла, психоэмоциональные нарушения);
- наступление беременности у больных с бесплодием в течение 12 месяцев наблюдения после завершения иммунотерапии;
- отсутствие рентгенологических и УЗ-признаков аденомиоза;
- коррекция показателей иммунитета после завершения терапии ронколейкином.

2.2.6. Характеристика больных:

Основной диагноз: Миома тела матки в сочетании с аденомиозом I–II степени. Обязательным условием являлось выполнение ЭМА с использованием ангиографического комплекса «ADVANTX LCV+» (фирма «GENERAL ELECTRIC», США) путем введения в маточные артерии взвеси поливинилалкоголя (**ПВА**) в физиологическом растворе в объеме 15–30 мл (3,0 г ПВА) до прекращения кровотока.

Количество наблюдений:

Первую (основную) группу составили 37 больных аденомиозом II–III степени в сочетании с миомой матки, которым после ЭМА на 1, 3, 5, 7 и 9-е сутки вводили внутривенно Ронколейкин в дозе 0,5 мг.

Вторую (контрольную) группу составили 34 больных аденомиозом II–III степени в сочетании с миомой матки, которым после ЭМА Ронколейкин не вводили.

Обе группы были сопоставимы по возрасту, диагнозу, структуре клинических проявлений, частоте бесплодия, равноценности общего медикаментозного комплекса. Учитывая относительную однородность групп, мы сочли возможным разницу в результатах лечения отнести за счет метода системной иммунотерапии.

Критерии включения:

1. Возраст от 20 до 40 лет.
2. Наличие аденомиоза II–III степени распространения, подтвержденного гистероскопически и гистерографически, в сочетании с миомой тела матки (подтверждение по данным УЗИ).
3. Выполненная ЭМА.

Критерии исключения:

1. Одновременное участие в другом клиническом исследовании.
2. Несоответствие критериям включения.

3. Декомпенсированная дыхательная, сердечно-сосудистая, печеночная, почечная недостаточность.
4. Злокачественные новообразования и заболевания крови.
5. Системные аутоиммунные или аллергические заболевания.
6. Психические нарушения.
7. Отказ пациента от проведения лечения.

2.2.7. Выполнение исследования

Оценка до начала лечения: сбор анамнестических данных (возраст, жалобы, психоэмоциональный статус, наличие бесплодия), клиническое обследование, УЗИ органов малого таза при помощи аппарата ультразвуковой диагностики «Logiq-500» (фирма «GENERAL ELECTRIC», США) секторальным, конвексным датчиком 3,5 МГц, гистеросальпингография по методике В. В. Лебедева, В. И. Ельцова-Стрелкова, гистероскопия гистерофиброскопом (фирма «Крыло», Россия), ангиография на ангиографическом комплексе «ADVANTX LCV+» (фирма «GENERAL ELECTRIC», США) путем селективной катетеризации артерий и введения в катетер 4–6 мл ультрависта 370 со скоростью 6 кадров в секунду.

Оценка иммунного статуса осуществлялась до ЭМА, через 10 дней (по завершении иммунотерапии) и через 3 месяца после ЭМА. Оценка иммунного статуса включала в себя:

- определение относительного и абсолютного содержания лейкоцитов, нейтрофилов, моноцитов и лимфоцитов в мазках крови, окрашенных по Романовскому–Гимзе;
- определение относительного и абсолютного содержания в периферической крови CD3-, CD4-, CD8-, CD16-, CD25-лимфоцитов на проточном цитометре Bio Rad («Brute-HS», США), с использованием наборов фирмы «Caltag Laboratories», США;
- определение уровня иммуноглобулинов класса G, M и A в сыворотке периферической крови методом твердофазового иммуноферментного анализа на планшетном фотометре («Labsystems iEMS Reader MF», Финляндия), с использованием наборов фирмы «ВекторБест», Россия;
- определение активности нейтрофилов периферической крови по данным спонтанного и стимулированного НСТ-теста согласно методике И. В. Нестеровой (1992); в качестве стимулятора использовали взвесь отмытой бульонной культуры Staph. aureus 209P;
- определение уровня продукции ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИФН γ , ФНО α мононуклеарными клетками периферической крови

осуществлялось в культуральной среде методом твердофазового иммуоферментного анализа на планшетном фотометре («Labsystems iEMS Reader MF», Финляндия), с использованием стандартных наборов фирмы «Протеиновый контур» и «Вектор-Бест», Россия; МНК ПК выделялись в градиенте плотности и культивировались *in vitro* в течение 24 часов при 37 °С и 5 % CO₂, в среде RPMI1640 с добавлением 10 % ЭТС.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программы (Primer of Biostatistics 4.03. for Windows). Для количественных данных вычислялось среднее арифметическое (M), средняя ошибка среднего арифметического (m). Оценка достоверности различий средних величин количественных признаков проводилась с использованием критерия Стьюдента, качественных — с использованием χ^2 . Достоверность измерений признавалась при вероятности ошибки $p < 0,05$.

Оценка эффективности лечения по группам:

1. Иммунокорригирующий эффект.
2. Особенности течения постэмболизационного синдрома (болевого синдром, гипертермия).
3. Клинический эффект в отношении болевого синдрома, нарушений менструального цикла и психоземotionalной сферы на протяжении 12 месяцев наблюдения после завершения иммунотерапии.
4. Частота наступления беременности у пациенток с бесплодием в течение 12 месяцев после завершения иммунотерапии.
5. Динамика УЗИ признаков аденомиоза и размеров матки на протяжении 12 месяцев наблюдения.
6. Наличие рецидива аденомиоза по данным контрольной гистеросальпингографии и гистероскопии, выполняемой через 12 месяцев после завершения иммунокорригирующей и гормональной терапии.

Сочетанная терапия включала в себя применение наркотических анальгетиков и нестероидных противовоспалительных средств в случае выраженного болевого синдрома. В обязательном порядке на период исследования исключались из применения методы экстракорпоральной детоксикации организма, цитокинсодержащие и гормональные препараты.

Прекращение лечения:

1. Завершение исследования согласно протоколу.
2. Индивидуальная непереносимость препаратов.
3. Отказ пациентки от дальнейшего проведения лечения.

2.3. Клинико-иммунологическая характеристика больных

По разработанному протоколу была обследована 71 больная, у которых диагноз миомы матки в сочетании с аденомиозом был подтвержден по данным УЗИ и гистероскопии.

Возрастной диапазон всех обследованных женщин был от 30 до 45 лет. Распределение пациенток по возрасту показало, что большая часть больных миомой матки в сочетании с аденомиозом оказалась в диапазоне 30–40 лет (80,3 %), при этом средний возраст составил $34,7 \pm 0,6$ лет.

У всех женщин основной и контрольной группы перед выполнением ЭМА проводилось стандартное обследование, включающее общеклинические методы, УЗИ органов малого таза, цервикогистеросальпингографию и гистероскопию.

Наиболее характерным клиническим проявлением миомы матки в сочетании с аденомиозом являлось нарушение менструального цикла — 71 (100 %) больная, в виде меноррагий — 44 (64,9 %), метроррагий — 24 (33,8 %) и мажущих кровянистых выделений до и после менструации — 43 (60,6 %) больные. Жалобы на болевой синдром предъявляли 63 (88,7 %) больные миомой матки в сочетании с аденомиозом. При этом наиболее часто отмечалась боль по типу дисменореи — у 56 (78,9 %) пациенток. Жалобы на диспареунию предъявляли 13 (18,3 %) больных, тазовую боль, не связанную с менструацией, — 34 (47,9 %) пациенток. У 57 (80,3 %) больных отмечалось сочетание нескольких симптомов. Нарушения психоэмоционального статуса у больных миомой в сочетании с аденомиозом в виде раздражительности, повышенной утомляемости, эмоциональной лабильности, депрессии и бессонницы отмечались у 67 (94,4 %) пациенток. Остальные жалобы у пациенток с миомой матки и аденомиозом встречались значительно реже, чем нарушения менструальной функции, болевой синдром и психоэмоциональные нарушения (табл. 16).

Наиболее частыми являлись жалобы на учащенное мочеиспускание — 14 (19,7 %) больных, увеличение живота в размере — 6 (8,5 %) больных и бесплодие — 18 (25,4 %) пациенток (у 8 — первичное и у 10 — вторичное) (табл. 16).

У всех больных до выполнения ЭМА по данным УЗИ малого таза были оценены размеры матки в см^3 по формуле $4/3\pi r^3$ и выявлены признаки аденомиоза. Наиболее часто у больных основной группы встречались размеры матки, соответствующие 10 неделям беременности, — 16 (22,5 %) больных, что составляет $523,0 \pm 9,4 \text{ см}^3$. На втором месте были размеры матки, соответствующие 11 неделям

Таблица 16

Жалобы больных миомой матки в сочетании с аденомиозом

Жалобы	Количество больных	%
Бесплодие	18	25,4
Болевой синдром	63	88,7
– дисменорея	56	78,9
– тазовая боль, не связанная с менструацией	34	47,9
– диспареуния	13	18,3
– боль в крестце	26	32,5
Нарушения менструального цикла	71	100,0
– меноррагии	44	64,9
– метроррагии	24	33,8
– мажущие кровянистые выделения до и после менструации	43	60,6
Психоземotionalные нарушения	67	94,4
Учащенное мочеиспускание	14	19,7
Увеличение живота в размерах	6	8,5

Таблица 17

Размеры матки по данным УЗИ до ЭМА

Размеры матки (см ³)	Количество больных	%
1766,0 ± 5,5 (15 недель)	4	5,6
1436,0 ± 6,4 (14 недель)	6	8,5
1150,0 ± 6,7 (13 недель)	7	9,9
904,0 ± 9,7 (12 недель)	9	12,7
696,0 ± 7,8 (11 недель)	11	15,5
523,0 ± 9,4 (10 недель)	16	22,5
382,0 ± 8,5 (9 недель)	9	12,7
267,0 ± 8,3 (8 недель)	6	8,5
112,0 ± 7,6 (6 недель)	3	4,2

беременности (696,0 ± 7,8 см³), — 11 (15,5 %) больных. У 9 (12,7 %) больных размеры матки соответствовали 12 неделям беременности (904,0 ± 9,7 см³). Таким образом, средний объем матки до выполнения ЭМА составил 811,9 ± 79,0 см³, при этом у 50,7 % больных размеры матки соответствовали 10–12 неделям беременности (табл. 17).

Таблица 18

Частота выявления УЗ-признаков аденомиоза

Признак	Количество больных	%
Асимметричное утолщение стенок матки	30	42,3
Нечеткий контур полости матки	71	100,0
Гиперэхогенные линейные структуры на границе эндометрия и миометрия	65	91,5
Наличие гипо- и анэхогенных структур в области базального слоя эндометрия	68	95,8
Зоны повышенной эхогенности в миометрии, дающие линейные акустические тени	58	81,7

В ходе обследования у 100 % пациенток нами были выявлены УЗ-признаки аденомиоза (табл. 18):

1. Увеличение матки, в основном за счет переднезаднего размера и асимметричное утолщение одной из стенок — у 30 (42,3 %) пациенток.
2. Нечеткий контур полости матки — у 71 (100,0 %) больной.
3. Гиперэхогенные линейные структуры на границе эндометрия и миометрия — у 65 (91,5 %) пациенток.
4. Наличие гипо- и анэхогенных структур круглой и овальной формы в области базального слоя эндометрия — у 68 (95,8 %) больных.
5. Зоны повышенной эхогенности в миометрии, дающие линейные акустические тени — у 58 (81,7 %) пациенток.

С целью уточнения диагноза аденомиоза, а также субмукозной локализации миоматозных узлов, нами применялись инструментальные методы исследования: гистероскопия с раздельным диагностическим выскабливанием стенок цервикального канала и стенок полости матки, цервикогистеросальпингография.

Гистероскопические признаки аденомиоза, выявленные у 100,0 % пациенток основной и контрольной групп (табл. 19):

1. Изменения рельефа эндометрия (хребты, разволокнения, крипты) были обнаружены у 40 (56,3 %) больных.
2. Открытые, кровоточащие «глазки» эндометриоза — у 71 (100,0 %) больных.
3. Темно-синюшные «глазки» эндометриоза — у 65 (91,5 %) больных.
4. Ригидность стенок матки — у 39 (54,9 %) пациенток.
5. Неровные, шероховатые, бугристые стенки полости матки, по типу «булыжной мостовой», — у 31 (43,7 %) больной.

Таблица 19

Частота выявления гистероскопических признаков аденомиоза

Признак	Количество больных	%
Изменение рельефа эндометрия (хребты, разволокнения, крипты)	40	56,3
Открытые, кровоточащие «глазки»	71	100,0
Темно-синюшные «глазки»	65	91,5
Ригидность стенки	39	54,9
Неровные, шероховатые, бугристые стенки полости матки по типу «булыжной мостовой»	31	43,7

Таблица 20

Частота выявления гистерографических признаков аденомиоза

Признак	Количество больных	%
Дефект заполнения полости матки	26	36,6
Законтурные тени	32	45,1
Искривление полости матки	13	18,3
Расширение полости матки	19	26,8
Уменьшение полости матки	9	12,7

У большинства пациенток — 67 (94,4 %) — наблюдалось сочетание нескольких гистероскопических критериев, что позволяет более точно диагностировать патологический процесс.

Признаки аденомиоза по данным цервикогистеросальпингографии были выявлены у 67 больных (94,4 %) (табл. 20):

1. Дефекты наполнения полости матки, связанные с наличием субмукозной миомы или центрипетальным ростом узла — у 26 (36,6 %) больных.
2. «Законтурные тени» — у 32 (45,1 %) больных.
3. Искривление полости матки — у 13 (18,3 %) пациенток.
4. Расширение полости матки — у 19 (26,8 %) больных.
5. Уменьшение полости матки в размерах — у 9 (12,7 %) пациенток.

Таким образом, на этапе клинического исследования у всех больных был окончательно верифицирован клинический диагноз, определены особенности локализации, размеры миоматозного узла, степень распространения аденомиоза и показания к ЭМА.

Согласно полученным данным, у 28 (39,4 %) больных показаниями к выполнению ЭМА явилась миома тела матки больших размеров, у 14 (19,7 %) больных — множественная миома тела матки

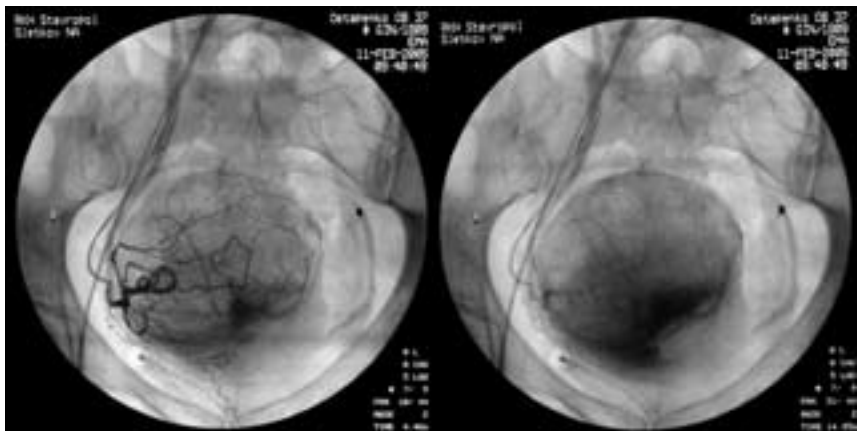


Рис. 7. Селективная артериография маточных артерий до (справа) и после (слева) эмболизации маточных артерий: а) на ангиограмме контрастируется объемное образование размерами $10,0 \times 9,0$ см с перинодулярной извитой сосудистой сетью; б) полная блокада кровотока по правой маточной артерии после введения эмболизирующего вещества

с нарушением функции мочевого пузыря, у 17 (23,9 %) больных — множественная миома тела матки с центрипетальным ростом одного из узлов и у 12 (16,9 %) больных — субмукозная миома матки. У 44 (61,9 %) больных в ходе обследования был выявлен аденомиоз I степени, у 27 (38,1 %) больных — аденомиоз II степени.

После завершения обследования всем больным была выполнена ЭМА. Для выполнения процедуры ЭМА, а также для последующего контроля всем пациенткам проводилась суперселективная катетеризационная ангиография маточных артерий с обеих сторон. После проведения покадровой съемки внутренний конец катетера продвигался максимально в дистальном направлении до эффекта его «заклинивания» в просвете артерии. Затем в катетер вводилась взвесь ПВА в физиологическом растворе в объеме 15–30 мл (3,0 г ПВА) с повторными контрольными ангиографиями в прежнем режиме. Результат операции оценивался по полному прекращению артериального кровотока в миоматозных узлах (рис. 7).

Иммунологическое обследование, включающее в себя определение субпопуляционного состава и цитокинпродуцирующей активности МНК периферической крови, уровня иммуноглобулинов в сыворотке крови и активности нейтрофилов по данным НСТ-теста, накануне ЭМА выполнялось у 60 больных миомой матки в сочетании с аденомиозом, контрольную группу составили 30 практически здоровых женщин (табл. 21).

Таблица 21

Иммунный статус больных миомой матки в сочетании с аденомиозом до выполнения ЭМА

Показатель		Доноры (n = 30)	Больные (n = 60)	p
Лейкоциты, × 10 ⁹ /л		5,49 ± 0,33	6,13 ± 0,41	0,309
Нейтрофилы	%	64,07 ± 0,91	62,75 ± 0,72	0,276
	× 10 ⁹ /л	3,60 ± 0,24	3,84 ± 0,32	0,621
Моноциты	%	2,40 ± 0,23	4,25 ± 0,13	< 0,001
	× 10 ⁹ /л	0,13 ± 0,01	0,26 ± 0,02	< 0,001
Лимфоциты	%	32,50 ± 0,73	30,48 ± 0,77	0,098
	× 10 ⁹ /л	1,74 ± 0,12	1,87 ± 0,16	0,593
CD3-лимфоциты	%	63,70 ± 1,05	49,42 ± 1,12	< 0,001
	× 10 ⁹ /л	1,18 ± 0,05	1,05 ± 0,05	0,071
CD4-лимфоциты	%	38,40 ± 0,75	31,73 ± 0,77	< 0,001
	× 10 ⁹ /л	0,71 ± 0,03	0,67 ± 0,05	0,495
CD8-лимфоциты	%	29,27 ± 0,66	26,18 ± 0,63	< 0,003
	× 10 ⁹ /л	0,54 ± 0,02	0,55 ± 0,02	0,595
CD16-лимфоциты	%	15,23 ± 0,50	10,65 ± 0,51	< 0,001
	× 10 ⁹ /л	0,28 ± 0,02	0,21 ± 0,02	< 0,03
CD19-лимфоциты	%	17,87 ± 0,79	18,05 ± 0,91	0,898
	× 10 ⁹ /л	0,32 ± 0,02	0,38 ± 0,04	0,307
CD25-лимфоциты	%	7,13 ± 0,27	6,23 ± 0,22	< 0,02
	× 10 ⁹ /л	0,13 ± 0,01	0,13 ± 0,01	1,000
IgA, г/л		1,52 ± 0,16	1,46 ± 0,08	0,708
IgG, г/л		16,26 ± 0,40	17,63 ± 0,63	0,147
IgM, г/л		1,77 ± 0,10	1,86 ± 0,20	0,759
НСТ-спонтанный, %		5,82 ± 0,23	8,56 ± 0,80	< 0,04
НСТ-стимулированный, %		15,18 ± 0,95	16,40 ± 1,71	0,670
ИЛ-1β, пкг/мл		130,10 ± 6,92	181,06 ± 9,22	< 0,002
ИЛ-2, пкг/мл		43,46 ± 3,13	24,34 ± 2,72	< 0,001
ИЛ-4, пкг/мл		26,20 ± 2,09	27,90 ± 1,86	0,608
ИЛ-6, пкг/мл		3404,00 ± 30,76	7426,50 ± 54,95	< 0,001
ИЛ-8, пкг/мл		1284,57 ± 37,19	8279,00 ± 119,32	< 0,001
ФНОα, пкг/мл		156,20 ± 9,22	260,57 ± 11,07	< 0,001
ИФНγ, пкг/мл		65,07 ± 4,08	45,04 ± 3,32	< 0,001

Согласно полученным данным, абсолютное количество лейкоцитов, относительное и абсолютное содержание нейтрофилов и лимфоцитов в периферической крови больных достоверно не отличается от нормы, а относительное и абсолютное содержание моноцитов превышает норму в 2 раза.

До выполнения ЭМА относительное содержание CD3-, CD4-, CD8-, CD16- и CD25-лимфоцитов в периферической крови больных миомой матки в сочетании с аденомиозом было достоверно ниже, чем у здоровых женщин. При этом абсолютное количество CD3-, CD4-, CD8-, CD25-лимфоцитов в периферической крови больных не отличалось от нормы, а абсолютное количество CD16-лимфоцитов достоверно снижалось. Относительное и абсолютное содержание CD19-лимфоцитов в периферической крови больных не отличалось от нормы.

При определении концентрации сывороточных иммуноглобулинов основных классов (IgG, IgM, IgA) у всех больных не было обнаружено достоверных различий с группой условно здоровых женщин.

У всех больных миомой матки в сочетании с аденомиозом до лечения было выявлено достоверное увеличение активности нейтрофилов по данным спонтанного НСТ-теста. Стимулированный НСТ-тест в обеих группах до лечения достоверно не отличался от нормы.

До начала лечения у всех больных для МНК периферической крови *in vitro* было выявлено достоверное увеличение продукции ИЛ-1 β на 50,6 %, ФНО α на 66,8 %, ИЛ-6 в 2,2, ИЛ-8 в 6,4 раза, снижение продукции ИЛ-2 на 44,0 % и ИФН γ на 31,0 %. Уровень продукции ИЛ-4 МНК ПК достоверно от нормы не отличался.

Таким образом, в периферической крови больных миомой матки в сочетании с аденомиозом отмечается активация макрофагального звена иммунитета, на что указывает увеличение количества моноцитов, а также уровня продукции ИЛ-1 β , ФНО α , ИЛ-6 и ИЛ-8. Одновременное снижение активности Т-клеточного звена иммунитета и ЕК подтверждается снижением относительного содержания CD3-, CD4-, CD8-, CD16- и CD25-лимфоцитов, абсолютного количества CD16-лимфоцитов, а также уровня продукции ИЛ-2 и ИФН γ .

Учитывая преимущественное поражение Т-клеточного звена иммунитета у больных миомой матки и аденомиозом, патогенетически обоснованным подходом в этом случае представляется использование экзогенного рИЛ-2 человека в форме отечественного препарата ронколейкина.

2.4. Иммунокорректирующая и клиническая эффективность цитокинотерапии ронколейкином

2.4.1. Иммунокорректирующая эффективность цитокинотерапии ронколейкином.

Поскольку оценка иммунокорректирующего действия Ронколейкина входила в критерии оценки эффективности препарата, по разработанному протоколу у 30 больных основной и 30 контрольной группы оценивался иммунный статус на 10-е сутки после ЭМА (завершение курса лечения ронколейкином) и через 3 месяца после ЭМА (табл. 22).

Таблица 22

Динамика показателей иммунного статуса больных основной и контрольной группы в процессе лечения

Показатель		Здоровые (n = 30)	Ронколейкин (n = 30)	Плацебо (n = 30)
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	До начала лечения	5,49 \pm 0,33	6,11 \pm 0,42	6,15 \pm 0,41
	Через 10 дней после ЭМА		6,20 \pm 0,40 +++	8,12 \pm 0,38 *** ○○○
	Через 3 месяца после ЭМА		5,44 \pm 0,28	5,86 \pm 0,29
Нейтрофилы, %	До начала лечения	64,07 \pm 0,91	62,30 \pm 0,72	63,20 \pm 0,73
	Через 10 дней после ЭМА		61,80 \pm 0,87 +++	68,40 \pm 0,81 *** ○○○
	Через 3 месяца после ЭМА		64,12 \pm 0,76	62,61 \pm 0,78
Нейтрофилы, $\times 10^9/\text{л}$	До начала лечения	3,60 \pm 0,24	3,80 \pm 0,34	3,89 \pm 0,33
	Через 10 дней после ЭМА		3,83 \pm 0,21 +++	5,55 \pm 0,18 *** ○○○
	Через 3 месяца после ЭМА		3,49 \pm 0,26	3,67 \pm 0,28
Лимфоциты, %	До начала лечения	32,50 \pm 0,73	30,40 \pm 0,84	30,57 \pm 0,73
	Через 10 дней после ЭМА		36,16 \pm 0,75 *** +++ ○○○	26,30 \pm 0,69 *** ○○○
	Через 3 месяца после ЭМА		33,35 \pm 0,81 ○	31,12 \pm 0,79
Лимфоциты, $\times 10^9/\text{л}$	До начала лечения	1,79 \pm 0,14	1,86 \pm 0,15	1,88 \pm 0,16
	Через 10 дней после ЭМА		2,24 \pm 0,11 * ○	2,14 \pm 0,12
	Через 3 месяца после ЭМА		1,81 \pm 0,13	1,82 \pm 0,13
Моноциты, %	До начала лечения	2,40 \pm 0,23	4,30 \pm 0,13 ***	4,20 \pm 0,13 ***
	Через 10 дней после ЭМА		3,54 \pm 0,15 *** + ○○○	4,00 \pm 0,15 ***
	Через 3 месяца после ЭМА		2,50 \pm 0,16 ++ ○○○	3,16 \pm 0,17 ** ○○○

Таблица 22 (продолжение)

Показатель		Здоровые (n = 30)	Ронколейкин (n = 30)	Плацебо (n = 30)
Моноциты, $\times 10^9/\text{л}$	До начала лечения	0,13 \pm 0,01	0,26 \pm 0,02 ***	0,26 \pm 0,02 ***
	Через 10 дней после ЭМА		0,22 \pm 0,01 *** +++	0,32 \pm 0,06 ***
	Через 3 месяца после ЭМА		0,14 \pm 0,01 +++ ooo	0,19 \pm 0,01 *** oo
CD3, %	До начала лечения	63,70 \pm 1,05	49,43 \pm 1,14 ***	49,42 \pm 1,13 ***
	Через 10 дней после ЭМА		61,29 \pm 1,13 +++ ooo	50,80 \pm 1,15 ***
	Через 3 месяца после ЭМА		62,15 \pm 1,15 + ooo	58,27 \pm 1,15 ** ooo
CD3, $\times 10^9/\text{л}$	До начала лечения	1,18 \pm 0,05	1,05 \pm 0,05	1,05 \pm 0,05
	Через 10 дней после ЭМА		1,51 \pm 0,08 *** +++ ooo	1,25 \pm 0,06
	Через 3 месяца после ЭМА		1,21 \pm 0,07	1,17 \pm 0,06
CD4, %	До начала лечения	38,40 \pm 0,75	31,67 \pm 0,76 ***	31,78 \pm 0,78 ***
	Через 10 дней после ЭМА		42,10 \pm 0,82 *** +++ ooo	31,60 \pm 0,76 ***
	Через 3 месяца после ЭМА		37,20 \pm 0,81 oo	35,40 \pm 0,83 oo
CD4, $\times 10^9/\text{л}$	До начала лечения	0,71 \pm 0,03	0,67 \pm 0,06	0,68 \pm 0,05
	Через 10 дней после ЭМА		1,04 \pm 0,08 *** + ooo	0,78 \pm 0,07
	Через 3 месяца после ЭМА		0,73 \pm 0,06	0,69 \pm 0,05
CD8, %	До начала лечения	29,27 \pm 0,66	26,12 \pm 0,62 **	26,24 \pm 0,64 **
	Через 10 дней после ЭМА		29,21 \pm 0,64 +++ oo	24,85 \pm 0,54 ***
	Через 3 месяца после ЭМА		29,46 \pm 0,67 + oo	27,15 \pm 0,73 *
CD8, $\times 10^9/\text{л}$	До начала лечения	0,54 \pm 0,02	0,55 \pm 0,02	0,56 \pm 0,02
	Через 10 дней после ЭМА		0,72 \pm 0,03 * ++ oo	0,61 \pm 0,03
	Через 3 месяца после ЭМА		0,57 \pm 0,03	0,55 \pm 0,02
CD16, %	До начала лечения	15,23 \pm 0,50	10,80 \pm 0,51 ***	10,50 \pm 0,52 ***
	Через 10 дней после ЭМА		21,15 \pm 0,85 *** +++ ooo	10,32 \pm 0,83 ***
	Через 3 месяца после ЭМА		16,21 \pm 0,65 +++ ooo	11,00 \pm 0,58 ***

Таблица 22 (продолжение)

Показатель		Здоровые (n = 30)	Ронколейкин (n = 30)	Плацебо (n = 30)
CD16, × 10 ⁹ /л	До начала лечения	0,28 ± 0,02	0,21 ± 0,02 *	0,21 ± 0,02 *
	Через 10 дней после ЭМА		0,52 ± 0,03 *** +++ ○○○	0,21 ± 0,02 *
	Через 3 месяца после ЭМА		0,32 ± 0,02 ++ ○○	0,22 ± 0,01 *
CD19, %	До начала лечения	17,87 ± 0,79	17,90 ± 0,86	18,20 ± 0,95
	Через 10 дней после ЭМА		17,56 ± 0,94	17,80 ± 0,87
	Через 3 месяца после ЭМА		18,15 ± 0,92	17,76 ± 0,91
CD19, × 10 ⁹ /л	До начала лечения	0,32 ± 0,02	0,38 ± 0,04	0,39 ± 0,04
	Через 10 дней после ЭМА		0,41 ± 0,03	0,40 ± 0,05
	Через 3 месяца после ЭМА		0,38 ± 0,04	0,39 ± 0,04
CD25, %	До начала лечения	7,13 ± 0,27	6,20 ± 0,22 *	6,25 ± 0,23 *
	Через 10 дней после ЭМА		12,40 ± 0,25 *** +++ ○○○	7,10 ± 0,74
	Через 3 месяца после ЭМА		7,73 ± 0,24 +++ ○	6,30 ± 0,20 *
CD25, × 10 ⁹ /л	До начала лечения	0,13 ± 0,01	0,13 ± 0,01	0,13 ± 0,01
	Через 10 дней после ЭМА		0,28 ± 0,02 *** +++ ○○○	0,15 ± 0,04
	Через 3 месяца после ЭМА		0,15 ± 0,02	0,13 ± 0,02
IgA, г/л	До начала лечения	1,52 ± 0,16	1,44 ± 0,08	1,47 ± 0,09
	Через 10 дней после ЭМА		1,38 ± 0,13	1,32 ± 0,11
	Через 3 месяца после ЭМА		1,46 ± 0,10	1,49 ± 0,12
IgM, г/л	До начала лечения	1,77 ± 0,10	1,87 ± 0,19	1,84 ± 0,22
	Через 10 дней после ЭМА		2,01 ± 0,27	1,98 ± 0,19
	Через 3 месяца после ЭМА		1,82 ± 0,27	1,87 ± 0,22
IgG, г/л	До начала лечения	16,26 ± 0,40	17,67 ± 0,65	17,59 ± 0,61
	Через 10 дней после ЭМА		17,90 ± 0,31	17,85 ± 0,43
	Через 3 месяца после ЭМА		17,32 ± 0,56	17,44 ± 0,67
НСТ-опон- таный, %	До начала лечения	5,82 ± 0,23	8,51 ± 0,82 ***	8,60 ± 0,78 ***
	Через 10 дней после ЭМА		17,41 ± 0,52 *** +++ ○○○	12,11 ± 0,78 *** ○○
	Через 3 месяца после ЭМА		5,94 ± 0,71 ○	6,14 ± 0,35 ○○○
НСТ-стиму- лирован., %	До начала лечения	15,18 ± 0,75	16,38 ± 1,69	16,42 ± 1,72
	Через 10 дней после ЭМА		42,31 ± 2,86 *** +++ ○○○	24,32 ± 2,19 *** ○○○
	Через 3 месяца после ЭМА		15,21 ± 1,14	15,02 ± 1,10

Таблица 22 (окончание)

Показатель		Здоровые (n = 30)	Ронколейкин (n = 30)	Плацебо (n = 30)
ИЛ-1 β , пкг/мл	До начала лечения	130,10 \pm 6,92	196,60 \pm 9,63 ***	195,51 \pm 8,81 ***
	Через 10 дней после ЭМА		288,94 \pm 8,12 *** ○○○	272,42 \pm 7,22 *** ○○○
	Через 3 месяца после ЭМА		137,74 \pm 9,32 +++ ○○○	187,65 \pm 8,91 ***
ИЛ-2, пкг/мл	До начала лечения	43,46 \pm 3,13	24,05 \pm 2,93 **	24,63 \pm 2,51 **
	Через 10 дней после ЭМА		172,12 \pm 8,52 *** +++ ○○○	32,61 \pm 3,72 * ○○○
	Через 3 месяца после ЭМА		42,57 \pm 2,13 +++ ○○○	26,13 \pm 2,41 ***
ИЛ-4, пкг/мл	До начала лечения	26,20 \pm 2,09	27,50 \pm 1,89	28,30 \pm 1,83
	Через 10 дней после ЭМА		21,98 \pm 1,82	26,96 \pm 1,93
	Через 3 месяца после ЭМА		24,33 \pm 1,52	28,40 \pm 1,82
ИЛ-6, пкг/мл	До начала лечения	3404,0 \pm 30,76	7368,0 \pm 54,61 ***	7485,00 \pm 55,32 ***
	Через 10 дней после ЭМА		9326,0 \pm 124,55 *** +++ ○○○	12154,0 \pm 132,1 *** ○○○
	Через 3 месяца после ЭМА		3547,0 \pm 25,83 +++ ○○○	7284,0 \pm 61,24 ***
ИЛ-8, пкг/мл	До начала лечения	1284,57 \pm 37,19	8256,0 \pm 120,12 ***	8302,0 \pm 118,52 ***
	Через 10 дней после ЭМА		2354,0 \pm 74,54 *** +++ ○○○	11051,0 \pm 109,2 *** ○○○
	Через 3 месяца после ЭМА		1434,0 \pm 78,41 +++ ○○○	8124,0 \pm 115,75 ***
ФНО α , пкг/мл	До начала лечения	156,20 \pm 9,22	267,82 \pm 10,02 ***	253,31 \pm 12,11 ***
	Через 10 дней после ЭМА		574,00 \pm 25,60 *** +++ ○○○	940,30 \pm 79,13 *** ○○○
	Через 3 месяца после ЭМА		164,31 \pm 7,67 +++ ○○○	223,55 \pm 15,65 ***
ИФН γ , пкг/мл	До начала лечения	65,07 \pm 4,08	44,95 \pm 3,12 **	45,12 \pm 3,52 **
	Через 10 дней после ЭМА		447,54 \pm 11,34 *** +++ ○○○	45,53 \pm 4,94 ** ○○○
	Через 3 месяца после ЭМА		126,23 \pm 8,64 *** +++ ○○○	42,43 \pm 3,23 ***

Примечание: Достоверность отличий между показателями здоровых и больных женщин: * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$, *** — $p < 0,001$.

Достоверность отличий между показателями основной и контрольной группы: + — $p < 0,05$, ++ — $p < 0,01$, +++ — $p < 0,001$

Достоверность отличий между показателями до и после ЭМА: ○ — $p < 0,05$, ○○ — $p < 0,01$, ○○○ — $p < 0,001$.

Согласно полученным данным, на 10-е сутки после ЭМА у пациентов, не получавших ронколейкин (группа «Плацебо») наблюдается достоверное увеличение количества лейкоцитов, относительного и абсолютного содержания нейтрофилов по сравнению с исходными и нормальными значениями. Количество остальных иммунокомпетентных клеток после ЭМА у женщин контрольной группы остается на исходном уровне.

У больных, получавших после ЭМА ронколейкин, сразу после завершения курса лечения (10-е сутки после ЭМА) не наблюдалось увеличения количества лейкоцитов и нейтрофилов, достоверное возрастание относительного и абсолютного содержания общих лимфоцитов происходило за счет CD3-, CD4-, CD8-, CD16- и CD25-лимфоцитов. На фоне применения ронколейкина увеличение абсолютного количества CD25-лимфоцитов по сравнению с нормой составляло 100,0 %, CD16-лимфоцитов — 67,7 %, CD4-лимфоцитов — 46,5 %, CD8-лимфоцитов — 33,3 %, CD3-лимфоцитов — 27,9 %.

В отличие от увеличения количества лимфоидных клеток, количество моноцитов при введении ронколейкина достоверно снижалось по сравнению с исходным, тем не менее, превышая показатель нормы на 10-е сутки после ЭМА.

Таким образом, в отличие от женщин контрольной группы, на фоне терапии Ронколейкином отмечается значительное увеличение иммунокомпетентных клеток, участвующих в реализации Th1 иммунного ответа, т. е. именно тех субпопуляций, снижение которых было зарегистрировано у больных миомой матки в сочетании с аденомиозом до начала лечения.

При оценке активности нейтрофилов периферической крови на 10-е сутки после ЭМА было установлено, что в контрольной группе их активность возрастает по данным спонтанного НСТ-теста на 40,8 %, а по данным стимулированного — на 48,1 %. В группе больных, получавших ронколейкин, это повышение было достоверно больше и составило 104,6 и 158,3 %.

Таким образом, на фоне терапии ронколейкином наблюдается значительное увеличение активности нейтрофилов без возрастания числа клеток.

На 10-е сутки после ЭМА в основной и контрольной группе не отмечалось существенного изменения уровня иммуноглобулинов, что указывает на отсутствие активации гуморального звена иммунитета на фоне проводимого лечения.

При изучении продукции цитокинов МНК периферической крови *in vitro* на 10-е сутки после ЭМА у больных контрольной группы

было установлено достоверное увеличение продукции ИЛ-1 β на 39,3 %, ФНО α — в 3,7 раза, ИЛ-6 — на 62,4 %, ИЛ-8 — на 33,1 % по сравнению с исходными значениями. Уровень продукции ИЛ-2, ИЛ-4 и ИФН γ у пациенток контрольной группы на 10-е сутки после ЭМА существенно не изменялся.

У больных, в комплексной терапии которых использовался ронколейкин, на 10-е сутки после ЭМА так же, как и в контроле, отмечалось увеличение продукции ИЛ-1 β на 46,9 %, ИЛ-6 — на 26,6 %, ФНО α — в 2,1 раза. Однако в отличие от контрольной группы на фоне применения ронколейкина продукция ИЛ-8 снижалась в 3,5 раза, уровень продукции эндогенного ИЛ-2 возрастал в 7,2 раза, а ИФН γ — в 10 раз.

Таким образом, анализируя особенности продукции цитокинов МНК у больных миомой матки и аденомиозом на 10-е сутки после ЭМА, можно утверждать, что у пациенток контрольной группы наблюдалась активация макрофагального звена иммунитета, функция которого у них и без того была повышена. На фоне лечения ронколейкином также отмечалась дополнительная активация макрофагов, однако в отличие от контрольной группы она сопровождалась резким увеличением активности клеток, реализующих Th1 иммунный ответ, что подтверждается снижением продукции ИЛ-8 и увеличением продукции ИЛ-2 и ИФН γ . Именно снижение активности Th1-звена иммунитета было зарегистрировано у больных до начала лечения.

Полученные данные иммунологического обследования убедительно подтверждают иммунорегуляторную роль ронколейкина в отношении именно тех звеньев иммунной системы, активность которых была снижена до начала лечения у больных миомой в сочетании с аденомиозом. С целью оценки результатов отдаленного влияния ронколейкина на иммунную систему больных миомой и аденомиозом нами оценивались показатели иммунитета у женщин основной и контрольной группы через 3 месяца после ЭМА (рис. 8).

Согласно полученным данным, через 3 месяца после ЭМА у женщин контрольной группы отмечалось снижение количества моноцитов, которое превышало нормальные значения, возрастало относительное содержание CD3-, CD4-, CD8-лимфоцитов, которое не отличалось от нормальных значений. Количество CD16- и CD25-лимфоцитов через 3 месяца в контрольной группе возвращалось к исходным значениям (до операции), которые были меньше нормы.

У женщин, получавших после ЭМА ронколейкин, через 3 месяца от начала лечения относительное и абсолютное содержание

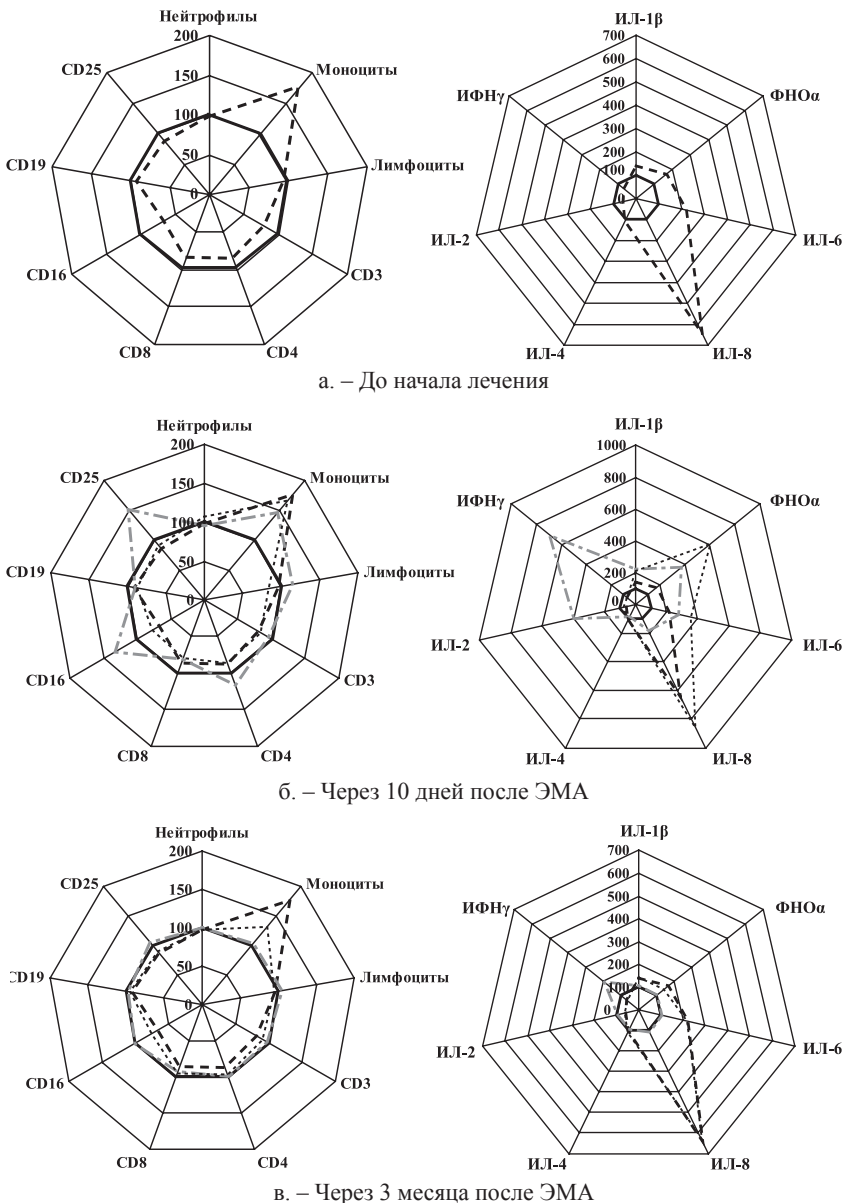


Рис. 8. Динамика изменения состава и продукции цитокинов МНК периферической крови в процессе наблюдения за больными основной и контрольной групп (— Доноры, - - Больные аденомиозом в сочетании с миомой матки до ЭМА, . . . Группа плацебо, - · - Группа, получавшая Ронколейкин).

всех изучаемых иммунокомпетентных клеток в периферической крови соответствовало значениям, характерным для здоровых женщин.

По данным спонтанного и стимулированного НСТ-теста через 3 месяца после ЭМА активность нейтрофилов была одинаковой в обеих группах больных, достоверно не отличаясь от нормальных показателей.

При изучении продукции цитокинов МНК периферической крови *in vitro* было установлено, что через 3 месяца после ЭМА у женщин контрольной группы сохраняется достоверное увеличение по сравнению с нормой, продукции ИЛ-1 β на 44,2 %, ФНО α — на 43,1 %, ИЛ-6 — в 2 раза, ИЛ-8 — в 6,3 раза, а уровень продукции ИЛ-2 и ИФН γ остается пониженным на 40,0 и 35,0 % соответственно.

В отличие от пациенток контрольной группы МНК периферической крови больных, получавших ронколейкин, через 3 месяца после ЭМА продуцировали нормальное количество ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8 и ФНО α , а уровень продукции ИФН γ у них оставался повышенным практически в 2 раза по сравнению с нормой.

Таким образом, через 3 месяца после завершения курса лечения ронколейкином наблюдается нормализация основных иммунологических показателей, нарушения которых были зарегистрированы до начала лечения у больных миомой матки в сочетании с аденомиозом. В контрольной группе, не получавшей ронколейкин, к этому времени показатели иммунной системы возвращались к уровню, характерному до начала терапии.

2.4.2. Клиническая эффективность цитокинотерапии ронколейкином

В соответствии с разработанным протоколом клинического испытания Ронколейкина одним из дополнительных критериев его эффективности являлось течение постэмболизационного синдрома у больных миомой матки и аденомиозом.

После проведения ЭМА у всех пациенток основной и контрольной групп наблюдался постэмболизационный синдром. В настоящее время достаточно полно описаны его симптомы: боль, лихорадка, рвота, тошнота и анорексия. Оценка частоты выявления и интенсивности этих симптомов проводилась на 1, 2 и 3-е сутки пребывания больных основной и контрольной группы в стационаре. Все пациентки были выписаны в удовлетворительном состоянии на 4-е сутки после ЭМА.

Таблица 23

Особенности течения постэмболизационного синдрома на фоне применения ронколейкина

Признак	Ронколейкин (n = 37)	Плацебо (n = 34)	$p\chi^2$
Болевой синдром, требующий применения наркотических анальгетиков			
1-е сутки	25 (67,6 ± 7,7 %)	34 (100,0 %)	< 0,001
2-е сутки	2 (5,4 ± 3,7 %)	22 (64,0 ± 8,2 %)	< 0,001
3-е сутки	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	1,000
Повышение температуры тела			
1-е сутки	35 (94,6 ± 3,7 %)	30 (88,2 ± 5,5 %)	0,592
2-е сутки	30 (81,1 ± 6,4 %)	25 (73,5 ± 7,6 %)	0,634
3-е сутки	27 (72,9 ± 7,3 %)	10 (29,4 ± 7,8 %)	< 0,001

Согласно полученным данным, болевой синдром наблюдался у 65 (91,5 %) больных, субфебрилитет — у 63 (88,7 %), тошнота — у 8 (11,3 %) и рвота — у 6 (8,5 %) пациентов (табл. 23).

При изучении интенсивности болевого синдрома и температурной реакции нами были выявлены определенные различия между группами. Так, у пациенток контрольной группы в первые сутки после ЭМА в 100 % случаев, а на вторые — в 22 (64,7 %) случаях, интенсивность болевого синдрома оценивалась как «очень интенсивная» и требовала использования наркотических анальгетиков. У 12 (35,3 %) больных на вторые сутки после ЭМА болевой синдром купировался применением нестероидных противовоспалительных средств. На третьи сутки у 100 % больных контрольной группы сохранялся болевой синдром, купированный введением нестероидных противовоспалительных препаратов. И лишь на четвертый день после выполнения ЭМА у больных контрольной группы наблюдалась «незначительная боль», не требующая медикаментозного вмешательства.

На фоне введения ронколейкина в первые сутки после ЭМА интенсивность болевого синдрома оценивалась как «очень интенсивная» только у 25 (67,6 %) больных, а на вторые сутки болевой синдром требовал применения наркотических анальгетиков у 2 (5,4 %) пациенток. На третьи сутки после ЭМА интенсивность боли расценивалась как «боль средней интенсивности» и купировалась введением нестероидных противовоспалительных препаратов у 35 (94,6 %) пациенток. Начиная с четвертых суток после ЭМА, у всех больных, получавших ронколейкин, наблюдалась «незначительная боль», которая не требовала медикаментозной коррекции.

В отличие от болевой реакции повышение температуры тела на фоне применения ронколейкина было несколько более выраженным как по продолжительности (в контрольной группе — 2–3 дня, в основной — 4–5 дней), так и по интенсивности (в контрольной группе максимальное повышение температуры до 37,8 °С, в основной — до 39,1 °С). Подобная температурная реакция является побочным эффектом применения ронколейкина и существенно не влияет на общее самочувствие больных.

Таким образом, клиническая картина после ЭМА у всех пациенток не выходила за рамки типичного постэмболизационного синдрома. Все больные были выписаны из стационара в планируемый срок — на 4-е сутки послеоперационного периода. Необходимо отметить, что у пациенток, получавших после ЭМА ронколейкин, несмотря на более выраженную температурную реакцию, интенсивность и продолжительность болевого синдрома была достоверно ниже, чем в контрольной группе.

При оценке клинического эффекта ронколейкина нами учитывалась частота выявления болевого синдрома, нарушений менструальной функции и психоэмоциональных нарушений у больных основной группы через 1, 3, 6 и 12 месяцев после ЭМА. В качестве контроля частота выявления аналогичных клинических проявлений учитывалась через 1, 3, 6 и 12 месяцев после ЭМА у женщин, получавших плацебо.

До выполнения ЭМА болевой синдром в виде дисменореи, синдрома тазовых болей и диспареунии имел место у 33 (89,2 %) больных основной и 30 (88,2 %) пациенток контрольной группы. Через 1 месяц после ЭМА болевой синдром в группе, получавшей ронколейкин, сохранялся у 12 (32,4 %) больных и у 18 (52,9 %) пациенток контрольной группы. Через 3 месяца после ЭМА болевой синдром сохранялся у 6 (16,2 %) больных, получавших ронколейкин, и у 15 (44,1 %) больных контрольной группы. Через 6 месяцев после ЭМА в группе, получавшей ронколейкин, болевой синдром сохранялся у 3 (8,1 %) больных, и в дальнейшем частота его не изменялась в течение 6 месяцев наблюдения. В контрольной группе через 6 месяцев после ЭМА болевой синдром сохранялся у 15 (44,1 %) больных, а через 12 месяцев у одной пациентки был рецидив болевого синдрома, в связи с чем общее количество больных составило 16 (47,1 %) (табл. 24, рис. 9).

Таким образом, в группе больных, получавших ронколейкин, частота выявления болевого синдрома у пациенток с миомой матки и аденомиозом была достоверно ниже, чем в группе плацебо через

Таблица 24

Динамика болевого синдрома у больных миомой матки в сочетании с аденомиозом после ЭМА и курса лечения ронколейкином (%)

Время наблюдения	Ронколейкин (n = 37)	Плацебо (n = 34)	$p\chi^2$
До лечения	33 (89,2 ± 5,1 %)	30 (88,2 ± 5,5 %)	0,804
1 месяц	12 (32,4 ± 7,7 %)	18 (52,9 ± 8,6 %)	0,132
3 месяца	6 (16,2 ± 6,1 %)	15 (44,1 ± 8,5 %)	< 0,05
6 месяцев	3 (8,1 ± 4,5 %)	15 (44,1 ± 8,5 %)	< 0,001
12 месяцев	3 (8,1 ± 4,5 %)	16 (47,1 ± 8,6 %)	< 0,001

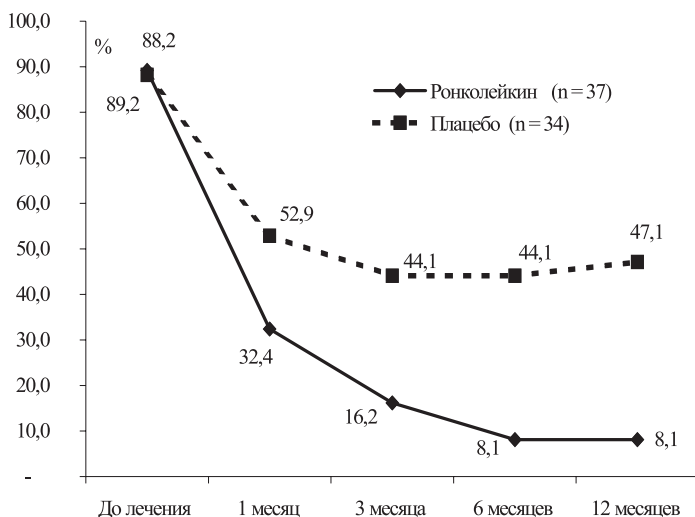


Рис. 9. Эффективность лечения болевого синдрома у больных миомой матки в сочетании с аденомиозом на фоне применения ронколейкина

3 месяца после ЭМА, в течение последующих 9 месяцев наблюдения эта закономерность сохранялась.

До выполнения ЭМА нарушения менструального цикла в виде меноррагий, метроррагий и кровянистых мажущих выделений до и после менструации имели место у всех больных основной и контрольной группы.

Через 1 месяц после ЭМА нарушения менструального цикла в группе, получавшей ронколейкин, сохранялись у 22 (59,5 %) больных и у 22 (64,7 %) пациенток контрольной группы. Через 3 месяца после ЭМА нарушения менструального цикла сохранялись

Таблица 25

Динамика нарушений менструального цикла у больных миомой матки в сочетании с аденомиозом после ЭМА и курса лечения ронколейкином (%)

Время наблюдения	Ронколейкин (n = 37)	Плацебо (n = 34)	$p\chi^2$
До лечения	37 (100,0 %)	34 (100,0 %)	1,000
1 месяц	22 (59,5 ± 6,8 %)	22 (64,7 ± 8,2 %)	0,833
3 месяца	11 (29,7 ± 7,5 %)	18 (52,9 ± 8,6 %)	0,081
6 месяцев	3 (8,1 ± 4,5 %)	15 (44,1 ± 8,5 %)	<0,001
12 месяцев	3 (8,1 ± 4,5 %)	16 (47,1 ± 8,6 %)	<0,001

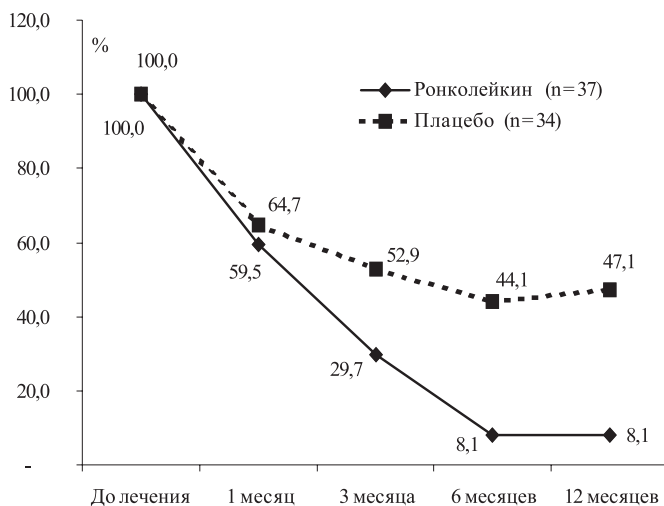


Рис. 10. Эффективность лечения геморрагического синдрома у больных миомой матки в сочетании с аденомиозом на фоне применения ронколейкина

у 11 (29,7 %) больных, получавших ронколейкин, и у 18 (52,9 %) больных контрольной группы. Через 6 месяцев после ЭМА в группе, получавшей ронколейкин, нарушения менструального цикла сохранялись у 3 (8,1 %) больных, и в дальнейшем частота их выявления не изменялась в течение 6 месяцев наблюдения. В контрольной группе через 6 месяцев после ЭМА нарушения менструального цикла сохранялись у 15 (44,1 %) больных, а через 12 месяцев у одной пациентки был рецидив симптома, в связи с чем общее количество больных с данным нарушением составило 16 (47,1 %) (табл. 25, рис. 10).

Таким образом, в группе больных, получавших ронколейкин, частота нарушений менструального цикла у пациенток с миомой матки

Таблица 26

Динамика психоэмоциональных нарушений у больных миомой матки в сочетании с аденомиозом после ЭМА и курса лечения Ронколейкином (%)

Время наблюдения	Ронколейкин (n = 37)	Плацебо (n = 34)	χ^2
До лечения	35 (94,6 ± 3,7 %)	32 (94,1 ± 4,0 %)	0,669
1 месяц	6 (16,2 ± 6,1 %)	22 (64,7 ± 8,2 %)	<0,001
3 месяца	4 (10,8 ± 5,1 %)	18 (52,9 ± 8,6 %)	<0,001
6 месяцев	3 (8,1 ± 4,5 %)	15 (44,1 ± 8,5 %)	<0,001
12 месяцев	3 (8,1 ± 4,5 %)	16 (47,1 ± 8,6 %)	<0,001

и аденомиозом была достоверно ниже, чем в группе плацебо через 6 месяцев после ЭМА, в течение последующих 6 месяцев наблюдения эта закономерность сохранялась.

До выполнения ЭМА психоэмоциональные нарушения — от раздражительности до депрессии — имели место у 35 (94,6 %) больных основной и 32 (94,1 %) контрольной группы.

Через 1 месяц после ЭМА психоэмоциональные нарушения в группе, получавшей ронколейкин, сохранялись у 6 (16,2 %) больных и у 22 (64,7 %) пациенток контрольной группы. Через 3 месяца после ЭМА психоэмоциональные нарушения сохранялись у 4 (10,8 %) больных, получавших ронколейкин, и у 18 (52,9 %) больных контрольной группы. Через 6 месяцев после ЭМА в группе, получавшей ронколейкин, психоэмоциональные нарушения сохранялись у 3 (8,1 %) больных, и в дальнейшем частота их выявления не изменялась в течение 6 месяцев наблюдения. В контрольной группе через 6 месяцев после ЭМА психоэмоциональные нарушения сохранялись у 15 (44,1 %) больных, а через 12 месяцев у одной пациентки был рецидив симптома, в связи с чем общее количество больных составило 16 (47,1 %) (табл. 26, рис. 11).

Таким образом, через 1 месяц после ЭМА в группе больных, получавших ронколейкин, частота психоэмоциональных нарушений была достоверно ниже, чем в группе плацебо, в течение последующих 11 месяцев наблюдения эта закономерность сохранялась.

Для изучения эффективности ронколейкина в лечении бесплодия, ассоциированного с аденомиозом и миомой, нами учитывалась частота наступления беременности в течение 12 месяцев после завершения иммунотерапии. В качестве контроля оценивалась частота наступления беременности в группе больных с бесплодием, получавших после ЭМА плацебо.

До ЭМА жалобы на бесплодие предъявляли 10 (27,0 %) больных основной и 8 (23,5 %) больных контрольной группы.

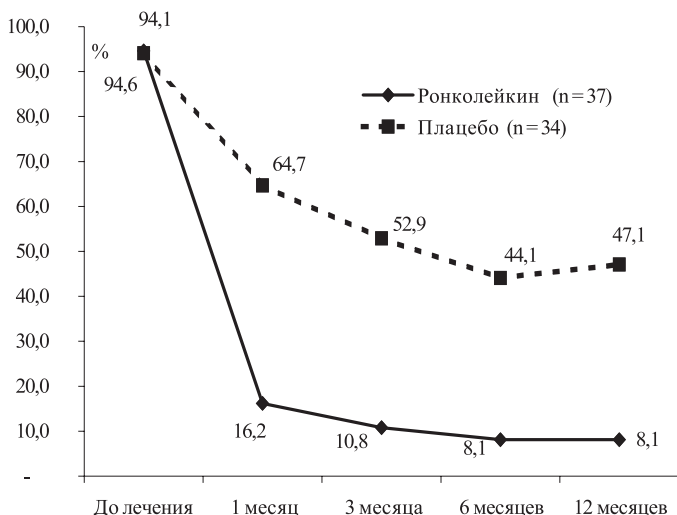


Рис. 11. Эффективность лечения психоэмоциональных нарушений у больных миомой матки в сочетании с аденомиозом на фоне применения ронколейкина

Через 3 месяца после ЭМА беременность запланировали 10 пациенток основной и 8 пациенток контрольной группы, которые страдали бесплодием, остальные женщины в течение всего периода наблюдения использовали барьерный метод контрацепции.

За последующие 9 месяцев наблюдения беременность наступила у 7 (70,0 %) больных с бесплодием в группе, получавшей ронколейкин, и у 4 (50,0 %) пациенток контрольной группы. В результате к концу года наблюдения после окончания лечения жалобы на бесплодие предъявляли 3 пациентки основной и 4 пациентки контрольной группы.

Таким образом, сравнение опытной и контрольной групп указывает на наличие тенденции большей частоты наступления беременности в группе, получавшей ронколейкин, хотя в целом наблюдаемые различия между группами по этому показателю были не достоверны.

С целью объективной оценки влияния ронколейкина на динамику размеров миомы и течение аденомиоза нами осуществлялось динамическое УЗ-наблюдение за объемом матки и признаками аденомиоза через 1, 3, 6 и 12 месяцев после ЭМА. Через 12 месяцев после ЭМА всем больным выполнялась диагностическая гистероскопия как основной критерий отсутствия рецидивов аденомиоза.

Согласно полученным данным, средний размер матки до выполнения ЭМА в основной группе составлял $800,9 \pm 69,1 \text{ см}^3$, а в контрольной — $809,2 \pm 7,2 \text{ см}^3$. Через 3 месяца после ЭМА средний размер

Таблица 27

Изменение объема матки по данным УЗИ после ЭМА и терапии ронколейкином (см³)

Время наблюдения	Ронколейкин (n = 37)	Плацебо (n = 34)	P
До лечения	800,9 ± 69,1	809,2 ± 72,1	0,934
1 месяц	625,4 ± 45,1	634,6 ± 48,3	0,890
3 месяца	272,3 ± 27,6	286,2 ± 28,6	0,728
6 месяцев	126,4 ± 10,1	231,6 ± 9,8	< 0,001
12 месяцев	95,3 ± 6,7	178,4 ± 6,5	< 0,001

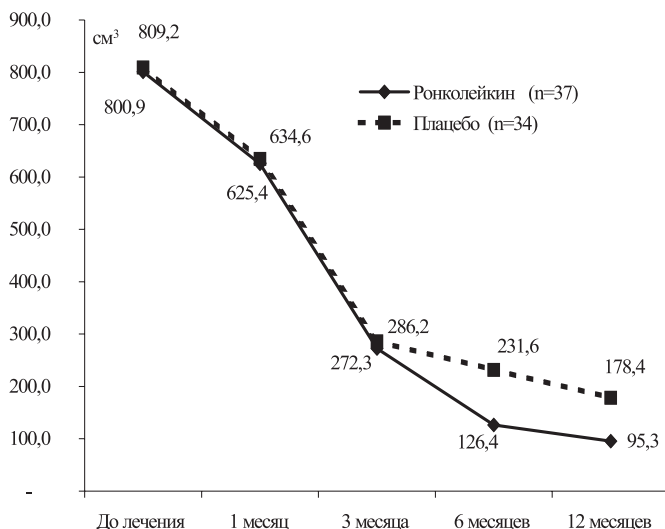


Рис. 12. Изменение объема матки после ЭМА у больных миомой в сочетании с аденомиозом в процессе УЗ-мониторинга

матки в обеих группах уменьшился по сравнению с исходным в 3,1 раза и составил $272,3 \pm 27,6$ см³ и $286,2 \pm 28,6$ см³ соответственно. Через 6 месяцев после ЭМА в основной группе размер матки уменьшился в 6,4 раза и составил $126,4 \pm 10,1$ см³, а в контрольной группе уменьшение размеров матки было достоверно менее выражено, и ее объем составлял $231,6 \pm 9,8$ см³ ($p < 0,05$). Через год после ЭМА в основной группе объем матки был равен $95,3 \pm 6,6$ см³, что практически не отличалось от нормы, а в контрольной группе размер матки составлял $178,4 \pm 6,5$ см³, что соответствовало 6–7-недельной беременности (табл. 27, рис. 12).

Таблица 28

Динамика изменения УЗ-признаков аденомиоза после ЭМА и терапии ронколейкином (%)

Время наблюдения	Ронколейкин (n = 37)	Плацебо (n = 34)	$p\chi^2$
До лечения	37 (100,0 %)	34 (100,0 %)	1,000
1 месяц	16 (47,1 ± 8,6 %)	27 (79,4 ± 6,9 %)	< 0,004
3 месяца	12 (32,4 ± 7,7 %)	26 (76,5 ± 7,3 %)	< 0,001
6 месяцев	10 (27,0 ± 7,3 %)	25 (73,5 ± 7,6 %)	< 0,001
12 месяцев	10 (27,0 ± 7,3 %)	27 (79,4 ± 6,9 %)	< 0,001

Таким образом, в течение первых трех месяцев наблюдения после ЭМА динамика изменения размеров матки была одинаковой в обеих группах, приводя к уменьшению среднего размера матки до 8 недель беременности. В дальнейшем (до 12 месяцев наблюдения) в группе, получавшей ронколейкин, средние размеры матки продолжали уменьшаться практически до нормальных значений, в контрольной группе к концу наблюдения максимальное уменьшение размеров матки соответствовало 6–7 недель беременности.

До ЭМА УЗ-признаки аденомиоза наблюдались у всех больных основной и контрольной группы. Через 1 месяц после ЭМА у больных основной группы, получавших ронколейкин, УЗ-признаки аденомиоза выявлялись в 16 (47,1 %) случаях, через 3 месяца — в 12 (32,4 %), а через 6 и 12 месяцев — в 10 (27,0 %) случаях. В контрольной группе УЗ-признаки рецидива аденомиоза через 1 месяц наблюдались у 27 (79,4 %) больных, через 3 месяца — у 26 (76,5 %), через 6 месяцев — у 25 (73,5 %), а через 12 месяцев — у двух больных (табл. 28, рис. 13).

Таким образом, через 1 месяц после ЭМА и на протяжении всего последующего периода наблюдения частота выявления УЗ-признаков аденомиоза в группе, получавшей ронколейкин, была достоверно ниже, чем в группе сравнения.

Поскольку женщинам, у которых наступила беременность, гистеросальпингография и гистероскопия не выполнялись, окончательное инструментальное подтверждение диагноза аденомиоза через 12 месяцев после ЭМА осуществлялось у 30 больных основной и 30 контрольной группы (табл. 29–30).

Согласно полученным данным, через 12 месяцев после ЭМА у больных, получавших ронколейкин, гистерографические и гистероскопические признаки аденомиоза наблюдались в 23,3 % случаев, то есть у 23 из 30 женщин (76,7 %) наступило излечение заболевания.

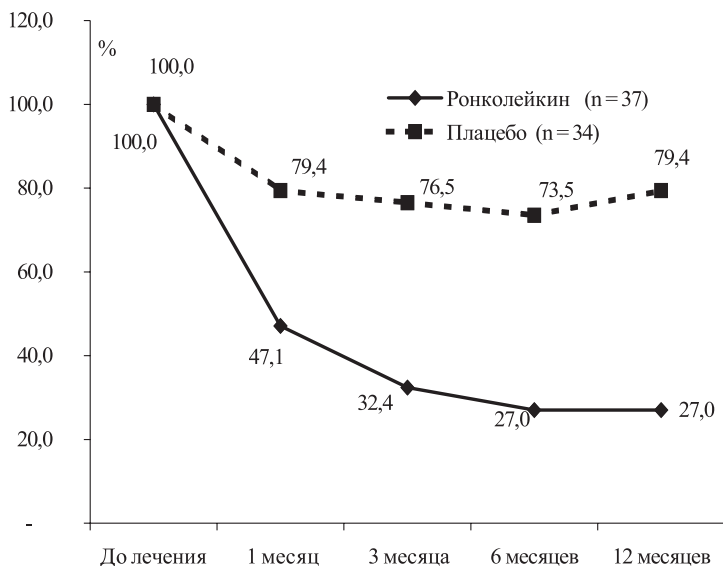


Рис. 13. Динамика УЗ признаков аденомиоза после ЭМА у больных миомой матки в сочетании с аденомиозом в процессе мониторинга

Таблица 29

Наличие признаков аденомиоза по данным контрольной гистеросальпингографии через 12 месяцев после ЭМА и терапии ронколейкином (%)

Время наблюдения	Ронколейкин (n = 30)	Плацебо (n = 30)	$p\chi^2$
До лечения	29 (96,7 ± 3,3 %)	28 (93,4 ± 4,5 %)	1,000
Через 12 месяцев	7 (23,3 ± 7,7 %)	23 (76,7 ± 7,7 %)	< 0,001

Таблица 30

Наличие признаков аденомиоза по данным контрольной гистероскопии через 12 месяцев после ЭМА и терапии ронколейкином (%)

Время наблюдения	Ронколейкин (n = 30)	Плацебо (n = 30)	$p\chi^2$
До лечения	30 (100,0 %)	30 (100,0 %)	1,000
Через 12 месяцев	7 (23,3 ± 7,7 %)	24 (80,0 ± 7,3 %)	< 0,001

В контрольной группе гистерографические признаки аденомиоза наблюдались в 76,7 % случаев, а гистероскопические — в 80,0 %. Следовательно, излечение аденомиоза после ЭМА без применения ронколейкина наблюдалось у 6 (20,0 %) больных.

Таблица 31

Относительные показатели эффективности применения ронколейкина после ЭМА для лечения миомы матки в сочетании с аденомиозом

Показатель	Значение
Абсолютный риск при проведении лечения (АРЛ)	0,19
Абсолютный риск при отсутствии лечения (АРК)	0,71
Относительный риск (ОР)	0,27
Снижение абсолютного риска (САР)	0,52
Снижение относительного риска (СОР)	0,73

В нашем исследовании эффективность ЭМА в комбинации с ронколейкином оценивалась в отношении двух патологических процессов — миомы матки и аденомиоза. Учитывая этот факт, положительный эффект считался достигнутым только у тех пациенток, у которых в течение 12 месяцев наблюдения наступила беременность или отмечалось одновременное уменьшение размеров миоматозных узлов в совокупности с отсутствием объективных признаков аденомиоза. Согласно полученным данным, таких пациенток в группе, получавшей после ЭМА Ронколейкин (37 больных), было 30 (7 беременных и 23 с уменьшением миомы и отсутствием объективных признаков аденомиоза), а в контрольной группе (34 больные) их было 10 (4 беременных и 6 с уменьшением миомы и отсутствием объективных признаков аденомиоза). Таким образом, в основной группе положительный эффект был достигнут у 81,1 % больных миомой матки в сочетании с аденомиозом, а в контрольной группе — только у 29,4 %.

В завершении работы на основании имеющихся данных о количестве больных с достигнутым эффектом от предлагаемой схемы лечения и отсутствием такового нами были рассчитаны относительные показатели эффективности предлагаемого метода лечения сочетания миомы матки и аденомиоза (табл. 31).

Как видно из представленных данных, при сочетании миомы матки и аденомиоза абсолютный риск неблагоприятного исхода при традиционном лечении (без ронколейкина) составляет 71,0 %, а при использовании ронколейкина — всего 19,0 %. В случае применения ронколейкина после ЭМА снижение абсолютного риска неблагоприятного исхода при миоме матки в сочетании с аденомиозом составляет 52,0 %, а относительного риска — 73,0 %.

2.5. Заключение

Резюмируя полученные данные, можно сформулировать основные показания к применению ронколейкина в комплексной терапии аденомиоза после ЭМА по поводу миомы матки, очертить круг положительных и побочных эффектов препарата, а также рекомендовать оригинальную схему его применения.

Положительные стороны применения ронколейкина в комплексной терапии аденомиоза в сочетании с миомой матки:

1. Благоприятное течение постэмболизационного синдрома за счет уменьшения интенсивности и продолжительности болевой реакции.
2. Ликвидация болевого синдрома, нарушений менструального цикла и психоэмоционального статуса наблюдалась в 6,5 раза чаще в сравнении с контрольной группой.
3. Увеличение в 2 раза частоты наступления беременности у женщин с бесплодием, ассоциированным с аденомиозом.
4. Отсутствие признаков аденомиоза по данным инструментального исследования в группе больных, получавших после ЭМА ронколейкин, наблюдалось в 3,7 раза чаще, чем в контрольной группе.

Побочные эффекты, связанные с применением ронколейкина, проявляются в виде повышения температуры тела на 0,5–1 градус от исходной, небольшого озноба, сонливости, увеличения потоотделения. Как правило, все эти эффекты проходят самостоятельно и не требуют медикаментозных вмешательств. В случае возникновения лихорадки на фоне введения ронколейкина возможно применение нестероидных противовоспалительных средств.

Взаимодействие ронколейкина с другими лекарственными препаратами.

Не рекомендуется смешивать ронколейкин с другими лекарственными препаратами в одном растворе. Совместное применение с глюкокортикоидами снижает его иммунокорректирующий эффект.

Показания и условия применения ронколейкина в комплексной терапии аденомиоза в сочетании с миомой матки:

1. Ронколейкин для лечения аденомиоза в сочетании с миомой матки необходимо использовать после предварительного проведения ЭМА.
2. Учитывая высокую эффективность лечения аденомиоза при терапии ронколейкином, данный препарат может быть рекомендован всем больным с сочетанием миомы матки и аденомиоза после выполнения ЭМА.

Предлагаемая схема применения ронколейкина в комплексной терапии аденомиоза в сочетании с миомой матки.

Ронколейкин в дозе 0,5 мг, разведенный в 400 мл физиологического раствора вводится внутривенно на 1, 3, 5, 7 и 9-е сутки после ЭМА, в течение 3–4 часов.

Лечение ронколейкином продолжается в течение 9 дней, а курсовая доза препарата составляет 2,5 мг.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Абдулаева У. А.* Актуальные вопросы лечения наружного генитального эндометриоза с хроническими тазовыми болями / У. А. Абдулаева, А. И. Ищенко, Д. Озген // Росс. вестн. акуш. гинек. — 2004. — № 1. — С. 41–45.
2. *Авдеева Ж. И.* Разработка новых лекарственных препаратов «Фнорин» и «Окталейкин» на основе рекомбинантных цитокинов человека (мутантные формы ФНО-альфа и интерлейкин-8) / Ж. И. Авдеева, Н. А. Алпатова, Н. В. Медуницын с соавт. // Аллергия, астма и клиническая иммунология. — 2003. — Том 7, № 8. — С. 69–73.
3. *Адамян Л. В.* Эндометриозы: Руководство для врачей / Л. В. Адамян, В. И. Кулаков. — М.: Медицина, 1998. — 320 с.
4. *Адамян Л. В.* Применение антигонадотропин-релизинг-гормона декапептила-депо в комбинированном лечении тяжелых распространенных форм генитального эндометриоза / Л. В. Адамян, Е. Н. Андреева, Е. Л. Яроцкая // Росс. вестн. акуш. и гинек. — 1999. — № 3. — С. 10–15.
5. *Адамян Л. В.* Генитальный эндометриоз: роль эндоскопических методов и гормональной терапии в диагностике, лечении, мониторинге. Лапароскопия и гистероскопия в гинекологии и акушерстве / Л. В. Адамян, Е. Н. Андреева, Е. Л. Яроцкая, Э. Р. Ткаченко. — М.: «Пантори», 2002. — С. 75–78.
6. *Адамян Л. В.* Генитальный эндометриоз. Современный взгляд на проблему / Л. В. Адамян, С. А. Гаспарян. — Ставрополь: СГМА, 2004. — 228 с.
7. *Адамян Л. В.* Роль и место эмболизации маточных артерий в лечении больных с миомой матки / Л. В. Адамян, К. Д. Мурватов, И. С. Обельчак, С. А. Мышенкова // Проблемы репродукции. — 2005. — № 1. — С. 43–46.
8. *Адамян Л. В.* Минимально инвазивная хирургия в гинекологической практике / Л. В. Адамян // Акуш. и гинек. — 2006. — Приложение. — С. 11–17.
9. *Айламазян Э. К.* Современные патогенетические подходы к терапии наружного генитального эндометриоза / Э. К. Айламазян, С. А. Сельков, М. И. Ярмолинская // Новости фармак. — 1997. — № 3–4. — С. 93–98.
10. *Андреева Е. Н.* Распространенные формы генитального эндометриоза / Е. Н. Андреева // Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М.: Б.и. — 1997. — 48 с.
11. *Баскаков В. П.* Клиника и лечение эндометриоза / В. П. Баскаков. — Л.: Медицина, 1990. — 240 с.
12. *Баскаков В. П.* Эндометриозидная болезнь / В. П. Баскаков, Ю. В. Цвелев, Е. Ф. Кира. — СПб.: изд-во Н-Л, 2002. — 452 с.
13. *Берек Д.* Гинекология по Эмилю Новаку / Д. Берек, И. Ардаши, П. Хиллард. Пер. с англ. Под ред. Д. Берека, И. Ардаши и П. Хиллард. — М.: «Практика», 2002. — 896 с.
14. *Бобров Б. Ю.* Эмболизация маточных артерий в лечении миомы матки / Б. Ю. Бобров, А. А. Алиева // Акушерство и гинекология. — 2004. — № 5. — С. 6–9.
15. *Брусенко В. Г.* Некоторые дискуссионные вопросы эмболизации маточных артерий при миоме матки / В. Г. Брусенко, И. А. Краснов, С. А. Капранов, Б. Ю. Бобров, В. Б. Аксенова, Н. А. Шевченко, Д. Г. Арютин // Акушерство и гинекология. — 2006. — № 3. — С. 26–30.
16. *Возианов А. Ф.* Цитокины. Биологические и противоопухолевые свойства. / А. Ф. Возианов, А. К. Бутенко, К.П. Зак. — Киев: Наукова думка, 1998. — 317 с.
17. *Егорова В. Н.* Ронколейкин — рекомбинантный интерлейкин-2 человека — эффективное средство коррекции иммунодефицитов / В. Н. Егорова, О. В. Летягина, М. Н. Смирнов // Российский национальный конгресс «Человек и лекарство». Москва, 1998. Тезисы докладов. — М., 1998. — С. 486.

18. *Егорова В. Н.* Новые возможности иммунотерапии с использованием Ронколейкина — рекомбинантного интерлейкина-2 человека / В. Н. Егорова, М. Н. Смирнов // Terra Medica. — 1999. — № 2. — С. 15–17.
19. *Егорова В. Н.* Ронколейкин. Результаты клинических испытаний / В. Н. Егорова, А. М. Попович. — СПб., 2004. — 32 с.
20. *Ищенко А. И.* Эндометриоз: диагностика и лечение / А. И. Ищенко, Е. А. Кудрина. — М.: ГЭОТАР, 2002. — 104 с.
21. *Козлов В. К.* Иммунопатогенез и цитокиноterapia хирургического сепсиса: Пособие для врачей / В. К. Козлов. — СПб.: Ясный Свет, 2002. — 48 С.
22. *Коновалов В. И.* Эффективность применения препарата «Дюфастон» при эндометриозе у больных репродуктивного возраста / В. И. Коновалов // Акуш. и гинек. — 2002. — № 5. — С. 48–49.
23. *Корсак В. С.* Эндометриоз и ВРТ (обзор литературы) / В. С. Корсак, О. Е. Васильева, Э. В. Исакова // Пробл. репрод. — 2006. — № 3. — С. 41–46.
24. *Крамарева Н. Л.* Значение компонентов иммунной системы и генетических факторов в патогенезе и терапии наружного генитального эндометриоза / Н. Л. Крамарева // Дис. ... канд. мед. наук. — СПб.: Би. — 2002. — 152 с.
25. *Краснополский В. И.* Консервативно-хирургическое лечение наружно-внутреннего эндометриоза. / В. И. Краснополский, С. Н. Буянова // Журн. акуш. и жен. бол. — 2002. — Том LI, № 3. — С. 113–116.
26. *Маргиани Ф. Г.* Значение агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона в лечение бесплодия, обусловленного наружным генитальным эндометриозом / Ф. Г. Маргиани, Т. А. Назаренко, Т. Н. Чечурова и др. // Гинекология. — 2002. — Том 4, № 4. — С. 176–177.
27. *Махмудова Г. М.* Сравнительная оценка некоторых видов гормонотерапии у женщин после оперативного лечения генитального эндометриоза / Г. М. Махмудова // Росс. вестн. акуш.-гинек. — 2003. — № 2. — С. 49–51.
28. *Пучков К. В.* Лапараскопический доступ в лечении генитального эндометриоза. Лапараскопия и гистероскопия в гинекологии и акушерстве / К. В. Пучков, А. А. Тюрина, Д. А.Хубезов, А. К. Политова. — М.: «Пантори», 2002. — С. 132–133.
29. *Радзинский В. Е.* Эндометриоз. / В. Е. Радзинский, А. И. Гус, С. М. Семятов, Л. Б. Бутарева. — М.:РУДН, 2001. — 64 с.
30. Ройт А. Иммунология. / А. Ройт, Дж. Бростофф, Д. Мейл; Пер. с англ. — М.: Мир, 2000. — 592 с.
31. *Савельева Г. М.* Лапараскопия в гинекологии / Г.М. Савельева; Под. Ред. Г. М. Савельевой. — М.:ГЭОТАР, 2000. — 104 с.
32. *Савельева Г. М.* Наружный эндометриоз. Эффективность лапараскопической хирургии / Г. М. Савельева, С. В. Штыров, Ю. А. Голова, Р. С. Карапетян, О. Ю. Пивоварова // Журн. акуш. и жен. бол. — 2002. — Том LI, № 3. — С. 32–34.
33. *Савельева Г. М.* Еще раз о терминологии эндометриозных образований яичников. / Г. М. Савельева, А. А. Соломатина, Л. М. Михалева, А. В. Пашкова, Н. Н. Воробьева // Акуш. и гинек. — 2005. — № 6. — С. 33–37.
34. *Савельева Г. М.* Эмболизация маточных артерий в лечение миомы матки: достижения и перспективы / Г. М. Савельева, В. Г. Бреусенко, С. А. Капранов и др. // Акушерство и гинекология. — 2007. — № 5. — С. 54–59.
35. *Савицкий Г. А.* Перитонеальный эндометриоз и бесплодие (клинико-морфологические исследования). / Г. А. Савицкий, С. М. Горбушин. — СПб.: «ЭЛБИ-СПб», 2002. — 170 с.
36. *Савицкий Г. А.* Миома матки — проблемы патогенеза и патогенетической терапии. / Г. А. Савицкий, А. Г. Савицкий. — СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2003. — 106 с.

37. Серова О. Ф. Клиническая эффективность применения бусерилина в лечение больших эндометриозом / О. Ф. Серова // Вестн. Росс. ассоц. акуш. и гинеко. — 2000. — № 1. — С. 117–119.
38. Симбирцев А. С. Цитокины — новая система регуляции защитных функций организма / А. С. Симбирцев // Цитокины и воспаление. — 2002. — Том 1, № 1. — С. 9–17.
39. Смирнов В. С. Иммунодефицитные состояния. / В. С. Смирнов, И. С. Фрейдлин. — СПб.: «Фолиант», 2000. — 568 с.
40. Стрижаков А. Н. Эндометриоз. Клинические и теоретические аспекты / А. Н. Стрижаков, А. И. Давыдов. — М.: Медицина, 1996. — 330 с.
41. Тихомиров А. Л. Миома матки / А. Л. Тихомиров, Д. М. Лубнин. — М.: МИА, 2006. — 176 с.
42. Тотолян А. А. Клетки иммунной системы / А. А. Тотолян, И. С. Фрейдлин. — СПб.: Наука, 2000. — 231 с.
43. Хайруллина Р. М. Клинико-иммунологическая оценка эффективности цитокиновой терапии / Р. М. Хайруллина, Т. М. Коценко, Л. Р. Кальметьева // Медицинская иммунология. — 2003. — Том 5, № 3–4. — С. 462–463.
44. Чернова Е. Г. Клинико-иммунологическая эффективность ронколейкина в комплексном лечении наружного генитального эндометриоза / Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М.: Б. и. — 2002. — 24 с.
45. Ярмолинская М. И. Роль антипролиферативных компонентов иммунной системы в патогенезе и выборе терапии наружного генитального эндометриоза / М. И. Ярмолинская // Дис. ... канд. мед. наук. — СПб.: Б. и. — 1997. — 154 с.
46. Abbott J. A. The effects and effectiveness of laparoscopic excision of endometriosis: a prospective study with 2–5 year follow-up / J. A. Abbott, J. Hawe, R. D. Clayton, R. Garry // Hum. Reprod. — 2003. — Vol. 18, N 9. — P. 1922–1927.
47. Acién P. GnRH analogues, transvaginal ultrasound-guided drainage and intracystic injection of recombinant interleukin-2 in the treatment of endometriosis / P. Acién, F. J. Quereda, M. J. Gomez-Torres, R. Bermejo, M. Gutierrez // Gynecol. Obstet. Invest. — 2003. — Vol. 55, N 2. — P. 96–104.
48. Adamson G. D. Surgical management of endometriosis / G. D. Adamson // Semin. Reprod. Med. — 2003. — Vol. 21, N 2. — P. 223–234.
49. Batzer F. R. GnRH analogs: Options for endometriosis-associated pain treatment / F. R. Batzer // J. Minim. Invasive. Gynecol. — 2006. — Vol. 13, N 6. — P. 539–545.
50. Bergqvist A. Current drug therapy recommendations for the treatment of endometriosis / A. Bergqvist // Drugs. — 1999. — Vol. 58, N 1. — P. 39–50.
51. Bergqvist A. Changes in quality of life after hormonal treatment of endometriosis / A. Bergqvist, T. Theorell // Acta. Obstet. Gynecol. Scand. — 2001. — Vol. 80, N 7. — P. 628–637.
52. Brosens I. A. Reproductive disorders affecting fertility in endometriosis / I. Brosens, R. Campo, S. Gordts // Reprod. Biomed. Online. — 2002. — Vol. 4, N 3. — P. 59–63.
53. Buyalos R. P. Endometriosis-associated infertility / R. P. Buyalos, S. K. Agarwal // Curr. Opin. Obstet. Gynecol. — 2000. — Vol. 12, N 5. — P. 377–381.
54. Chen C. C. Endoscopic management of endometriosis / C. C. Chen, T. Falcone // Minerva. Ginecol. — 2006. — Vol. 58, N 5. — P. 347–360.
55. Chopin N. Relation between severity of dysmenorrhea and endometrioma / N. Chopin, M. Ballester, B. Borghese, A. Fauconnier, H. Foulot, C. Malartic, C. Chapron // Acta. Obstet. Gynecol. Scand. — 2006. — Vol. 85, N 11. — P. 1375–1380.
56. Cramer D. W. The epidemiology of endometriosis / D. W. Cramer, S. A. Missmer // Ann. N. Y. Acad. Sci. — 2002. — Vol. 955 — P. 11–22.
57. Donnez J. Pre- and post-surgical management of endometriosis / J. Donnez, C. Pirard, M. Smets, P. Jadoul, J. Squifflet // Semin. Reprod. Med. — 2003. — Vol. 21, N 2. — P. 235–242.

58. *Donnez J.* Surgical management of endometriosis / J. Donnez, C. Pirard, M. Smets, P. Jadoul, J. Squifflet // *Best. Pract. Res. Clin. Obstet. Gynecol.* — 2004. — Vol. 18, N 2. — P. 329–348.
59. *Elsheikh A.* Endometriosis and reproductive disorders / A. Elsheikh, S. Milingos, D. Loutradis, G. Kallipolitis, S. Michalakis // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* — 2003. — Vol. 997. — P. 247–254.
60. *Falcone T.* Endometriosis: medical and surgical intervention / T. Falcone, J. M. Goldberg, K. F. Miller // *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* — 1996. — Vol. 8, N 3. — P. 178–183.
61. *Farquhar C.* The evidence for the management of endometriosis / C. Farquhar, C. Sutton // *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* — 1998. — Vol. 10, N 4. — P. 321–332.
62. *Ferrero S.* Dyspareunia and quality of sex life after laparoscopic excision of endometriosis and postoperative administration of triptorelin / S. Ferrero, L. H. Abbamonte, M. Parisi, N. Ragni, V. Remorgida // *Fertil. Steril.* — 2006. — Vol. 87, N 1. — P. 227–229.
63. *Franke H. R.* Gonadotropin-releasing hormone agonist plus “add-back” hormone replacement therapy for treatment of endometriosis: a prospective, randomized, placebo-controlled, double-blind trial / H. R. Franke, P. H. Weijer, T. M. Pennings, M. J. Mooren // *Fertil. Steril.* — 2000. — Vol. 74, N 3. — P. 534–539.
64. *Gao X.* Economic burden of endometriosis / X. Gao, J. Outley, M. Botteman, J. Spalding, J. A. Simon, C. L. Pashos // *Fertil. Steril.* — 2006. — Vol. 86, N 6. — P. 1561–1572.
65. *Garry R.* The effectiveness of laparoscopic excision of endometriosis / R. Garry // *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* — 2004. — Vol. 16, N 4. — P. 299–303.
66. *Gesbert F.* Recent advances in the understanding of interleukin-2 signal transduction / F. Gesbert, M. Delespine-Carmagnat, J. Bertoglio // *J. Clin. Immunol.* — 1998. — Vol. 18, N 5. — P. 307–320.
67. *Gianetto-Berrutti A.* Endometriosis related to infertility / A. Gianetto-Berrutti, V. Feyles // *Minerva Ginecol.* — 2003. — Vol. 55, N 5. — P. 407–416.
68. *Hansen K. A.* A review of current management of endometriosis in 2006: an evidence-based approach / K. A. Hansen, K. M. Eyster // *S. D. Med.* — 2006. — Vol. 59, N 4. — P. 153–159.
69. *Hoeger K. M.* Classification of endometriosis / K. M. Hoeger, D. S. Guzick // *Obstet. Gynecol. Clin. North. Am.* — 1997. — Vol. 24, N 2. — P. 347–359.
70. *Hoeger K. M.* An update on the classification of endometriosis / K. M. Hoeger, D. S. Guzick // *Clin. Obstet. Gynecol.* — 1999. — Vol. 42, N 3. — P. 611–619.
71. *Jones K. D.* Laparoscopic management of ovarian endometriomas: a critical review of current practice / K. D. Jones, C. J. Sutton // *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* — 2000. — Vol. 12, N 4. — P. 309–315.
72. *Kettel L. M.* Modern medical management of endometriosis / L. M. Kettel, W. P. Hummel // *Obstet. Gynecol. Clin. North. Am.* — 1997. — Vol. 24, N 2. — P. 361–373.
73. *Lessey B. A.* Medical management of endometriosis and infertility / B. A. Lessey // *Fertil. Steril.* — 2000. — Vol. 73, N 6. — P. 1089–1096.
74. *Lyons T. L.* Laparoscopic management of endometriosis using fiber lasers / T. L. Lyons // *Endoscopy for diagnostics and treatment of endometriosis and pelvic pain.* Moscow. — 2001. — P. 241–243.
75. *Martin D. C.* Research aspects of endometriosis surgery / D. C. Martin // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* — 2002. — Vol. 955. — P. 353–359.
76. *Minjarez D. A.* Update on the medical treatment of endometriosis / D. A. Minjarez, W. D. Schlaff // *Obstet. Gynecol. Clin. North. Am.* — 2000. — Vol. 27, N 3. — P. 641–651.
77. *Missmer S. A.* The epidemiology of endometriosis / S. A. Missmer, D. W. Cramer // *Obstet. Gynecol. Clin. North. Am.* — 2003. — Vol. 30, N 1. — P. 1–19.

78. *Nardo L. G.* Laparoscopic treatment of pelvic pain associated with minimal and mild endometriosis with use of the Helica Thermal Coagulator / L. G. Nardo, M. Moustafa, D. W. Beynon // *Fertil. Steril.* — 2005. — Vol. 83, N 3. — P. 735–738.
79. *Nardo L. G.* Reproductive outcome after laparoscopic treatment of minimal and mild endometriosis using Helica Thermal Coagulator / L. G. Nardo, M. Moustafa, D. W. Beynon // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* — 2006. — Vol. 126, N 2. — P. 264–267.
80. *Nelson B. H.* Biology of the interleukin-2 receptor / B. H. Nelson, D. M. Willerford // *Adv. Immunol.* — 1998. — Vol. 70. — P. 1–81.
81. *Olive D. L.* The treatment of endometriosis: a review of the evidence / D. L. Olive, E. A. Pritts // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* — 2002. — Vol. 955. — P. 360–372.
82. *Osuga Y.* Role of laparoscopy in the treatment of endometriosis-associated infertility / Y. Osuga, K. Koga, O. Tsutsumi, T. Yano, M. Maruyama, K. Kugu, M. Momoeda, Y. Taketani // *Gynecol. Obstet. Invest.* — 2002. — Vol. 53, N 1. — P. 33–39.
83. *Porpora M. G.* Reproductive outcome after laparoscopic treatment of endometriosis / M. G. Porpora, D. C. Pultrone, M. Bellavia et al. // *Clin. Exp. Obstet. Gynecol.* — 2002. — Vol. 29, N 4. — P. 271–273.
84. *Reich H.* Treatment of ovarian endometriomas using laparoscopic surgical techniques / H. Reich, F. McGlynn // *Internet congress on Endometriosis. Moscow.* — 1996. — P. 288–289.
85. *Reich H.* Endoscopy for the treatment of infiltrative endometriosis. Is excision of endometriosis necessary to treat pain? / H. Reich // *Endoscopy for diagnostics and treatment of endometriosis and pelvic pain. Moscow.* — 2001. — P. 207–220.
86. *Rice V. M.* Conventional medical therapies for endometriosis / V. M. Rice // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* — 2002. — Vol. 955. — N. 343–352.
87. *Schroder A. K.* Medical management of endometriosis: a systematic review / A. K. Schroder, K. Diedrich, M. Ludwig // *I. Drugs.* — 2004. — Vol. 7, N 5. — P. 451–463.
88. *Sutton C. J.* Laser laparoscopy for endometriosis and endometriotic cysts / C. J. Sutton, K. D. Jones // *Surg. Endosc.* — 2002. — Vol. 16, N 11. — P. 1513–1517.
89. *Trinder J.* Endometriosis and infertility: the debate continues / J. Trinder, D. J. Cahill // *Hum. Fertil. (Camb).* — 2002. — Vol. 5, N 1. — P. 21–27.
90. *Ussia A.* Endometriosis and pelvic pain / A. Ussia, P. R. Koninckx // *Laparoscopy and hysteroscopy in gynecology and obstetrics. Moscow.* — 2002. — P. 366–373.
91. *Valle R. F.* Endometriosis: treatment strategies / R. F. Valle, J. J. Sciarra // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* — 2003. — Vol. 997. — P. 229–239.
92. *Vercellini P.* Endometriosis: preoperative and postoperative medical treatment / P. Vercellini, G. Frontino, O. De Giorgi, et al. // *Obstet. Gynecol. Clin. North. Am.* — 2003. — Vol. 30, N 1. — P. 163–180.
93. *Vercellini P.* Deep endometriosis: definition, pathogenesis, and clinical management / P. Vercellini, G. Frontino, G. Pietropaolo, U. Gattei, R. Daguati, P.G. Crosignani // *J. Am. Assoc. Gynecol. Laparosc.* — 2004. — Vol. 11, N 2. — P. 153–161.
94. *Vigano P.* Endometriosis: epidemiology and etiological factors / P. Vigano, F. Parazzini, E. Somigliana, P. Vercellini // *Best. Pract. Res. Clin. Obstet. Gynecol.* — 2004. — Vol. 18, N 2. — P. 177–200.
95. *Walker W. J.* Fibroid embolization / W. J. Walker, J. P. Pelage, C. Sutton // *Clin. Radiol.* — 2002. — Vol. 57, N 5. — P. 325–331.
96. *Witz C. A.* Endometriosis and infertility: is there a cause and effect relationship? / C. A. Witz, W. N. Burns // *Gynecol. Obstet. Invest.* — 2002. — Vol. 53, N 1. — P. 2–11.
97. *Zupi E.* Selective uterine artery embolization in the management of uterine myomas / E. Zupi, M. Pocek, M. Dauri et al. // *Fertil. Steril.* — 2003. — Vol. 79, N 1. — P.107–111.

Научное издание

Сельков Сергей Алексеевич, **Павлов** Роман Владимирович,
Аксененко Виктор Алексеевич

*Под редакцией академика РАМН, заслуженного
деятели науки РФ, профессора Э. К. Айламазяна*

**Использование ронколейкина в комплексной терапии
генитального эндометриоза**

Пособие для врачей

Серия Ex libris

«Журнал акушерства и женских болезней»

ООО «Издательство Н-Л»
Генеральный директор В. Г. Родин
Выпускающий редактор Л. А. Титова
Корректор О. Е. Ларионова
Верстка С. С. Яковлева

Изд. лиц. ИД № 06413 от 10.12.2001.

Подписано в печать 20.06.2008.

Формат издания 60x90/16. Бумага офсетная.

Гарнитура Times New Roman.

Печать офсетная. Усл. печ. л. 5,25. Тираж 1 300 экз.

Оригинал-макет изготовлен ООО «Издательство Н-Л».
Отпечатано ООО «ПРОЕКТ-МЕДИА»,
180016, г. Псков, Рижский проспект, 40б.

По вопросам приобретения издания обращаться
в ООО «Издательство Н-Л»
198152, Санкт-Петербург, ул. Автовская, д. 17, оф. 5а
Тел./факс: (812) 784-97-51 (50)
E-mail: nl@n-l.ru

ISBN 978-5-94869-056-8



9 785948 690568