популяции ЦТЛ при гестозе, вероятно, отражают механизмы подавления чрезмерного развития иммунного ответа и предотвращения патологических реакций материнских цитотоксических лимфоцитов против антигенов плода.

ВЫВОДЫ. В периферической крови женщин с гестозом в популяции Т-хелперов возрастает содержание клеток, продуцирующих IL-2, -4, -6, -10, IFNγ, а в популяции цитотоксических Т-лимфоцитов возрастает уровень Perforin-позитивных клеток, но снижается уровень IFNγ- и Granzime B-продуцирующих клеток.

В децидуальной оболочке плаценты женщин с гестозом повышается содержание IL-4- и IFNγ-продуцирующих Т-хелперов, и снижается уровень клеток, продуцирующих IFNγ и TNFα в популяции ЦТЛ.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕГО ИССЛЕДОВАНИЯ. Полученные данные позволяют уточнить значимость иммунных реакций в патогенезе гестоза, и открывают перспективы исследования возможных механизмов коррекции иммунологических нарушений при данной патологии.

Литература

1. Чистякова Г.Н., Газиева И.А., Ремизова И.И. Оценка системы цитокинов при беременности, осложненной гестозом //Акушерство и гинекология. – 2006. – №2. – С.25-28.

2. Lopez-Jaramillo P., Herrera J.A., Arenas-Mantilla M., Jauregui I.E., Mendoza M.A. Subclinical infection as a cause of inflammation in preeclampsia // Am. J. Ther. – 2008. – V0l. 15(4). – P.373.

3. Jonsson Y., Ruber M., Matthiesen L., Berg G. Cytokine mapping of sera from women with preeclampsia and normal pregnancies.// J. Reprod. Immunol. – 2006. – Vol.70(1-2). – P.83-91.

4. Darmochwal-Kolarz D., Rolinski J., Leszczynska-Goarzelak B., Oleszczuk J. The expressions of intracellular cytokines in the lymphocytes of preeclamptic patients // Am. J. Reprod. Immunol. – 2002. – Vol. – 48(6). – P.381–386.

5 Rein D.T., Schondorf T., Gohring U.J., Kurbacher C.M., Pinto I., Breidenbach M., Mallmann P., Kolhagen H., Engel H. Cytokine expression in peripheral blood lymphocytes indicates a switch to T(HELPER) cells in patients with preeclampsia // J. Reprod. Immunol. – 2002. – Vol.54(1-2). – P.133–142.

6. Yoneyama Y., Suzuki S., Sava R. Relation between adenosine and T-helper 1/ T-helper 2 imbalance in women with preeclampsia // Obstet. Gynecol. – 2002. – Vol.99(4). – P.641–646.

7. Кетлинский С.А., Симбирцев А.С. Цитокины // ООО «Издательство Фолиант». – СПб., 2008. – 552 с.

8. Darmochwal-Kolarz D., Saito S., Rolinski J., Tabarkiewicz J., Kolarz B., Leszczynska-Gorzelak B., Oleszczuk J. Activated T lymphocytes in pre-eclampsia // Am. J. Reprod. Immunol. – 2007. – Vol.58(1). – P.39–45.

9. Saito S., Sakai M., Sasaki Y., Nakashima A., Shiozaki A. Inadequate tolerance induction may induce pre-eclampsia // J. Reprod. Immunol. – 2007. – Vol.76(1-2). – P.30–39.

УДК 618.177-089.168-036:612.017.1

А.И. Малышкина, Ю.С. Анциферова, Н.Ю. Сотникова, А.К. Красильникова, М.Л. Добрынина

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ДЛЯ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ БЕСПЛОДИЯ У ЖЕНЩИН С НАРУЖНЫМ ГЕНИТАЛЬНЫМ ЭНДОМЕТРИОЗОМ

Федеральное государственное учреждение «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства им. В.Н. Городкова» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации

ВИКОРИСТАННЯ ІМУНОЛОГІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ ДЛЯ ПРОГНОЗУВАННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ БЕЗПЛІДДЯ У ЖІНОК ІЗ ЗОВНІШНІМ ГЕНІТАЛЬНИМ ЕНДОМЕТРІОЗОМ. Проводилась оцінка взаємозв'язку між рівнем активації реакцій гуморального зв'язку імунітету і успіхом відновлення репродуктивної функції у жінок з «мінімальними» формами зовнішнього генітального ендометріозу після хірургічного лікування. Було встановлено, що спочатку високий вміст периферичних В1 лімфоцитів, CD4 + IL-4 + клітин, а також підвищений сироватковий рівень IL-4 і IL-6 у жінок з безпліддям і «мінімальними" формами зовнішнього генітального ендометріозу асоційовані з неуспіхом подальшого хірургічного лікування безпліддя у цих пацієнток.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ДЛЯ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ БЕСПЛОДИЯ У ЖЕНЩИН С НАРУЖНЫМ ГЕНИТАЛЬНЫМ ЭНДОМЕТРИОЗОМ. Проводилась оценка взаимосвязи между уровнем активации реакций гуморального звена иммунитета и успехом восстановления репродуктивной функции у женщин с «малыми» формами наружного генитального эндометриоза после хирургического лечения. Было установлено, что изначально высокое содержание периферических В1 лимфоцитов, CD4+IL-4+ клеток, а также повышенный сывороточный уровень IL-4 и IL-6 у женщин с бесплодием и «малыми» формами наружного генитального эндометриоза ассоциированы с неуспехом последующего хирургического лечения бесплодия у этих пациенток.

THE USING OF THE IMMUNOLOGICAL PARAMETERS FOR PREDICTION OF THE EFFECTIVENESS OF SURGICAL TREATMENT OF INFERTILITY IN WOMEN WITH GENITAL ENDOMETRIOSIS. The connection between the activity of humoral immunity reactions and the success of the surgery treatment of infertility in women with minimal endometriosis was studied. It was found that the initially high level of peripheral B1 lymphocytes, CD4+IL-4+ cells and increased serum content of IL-4 and IL-6 in infertile women with minimal endometriosis are associated with unsuccessful of further surgical treatment of infertility in these patients.

Ключевые слова: ендометріоз, безпліддя, хірургічне лікування, В-лімофціти, цитокіни

Ключевые слова: эндометриоз, бесплодие, хирургическое лечение, В-лимфоциты, цитокины,

Key words: endometriosis, infertility, surgery treatmeant, B-lymphocytes, cytokines.

ВВЕДЕНИЕ. Проблема повышения эффективности восстановления репродуктивной функции у больных наружным генитальным эндометриозом является одной из наиболее актуальных в современной гинекологии. Для лечения этого контингента пациенток наиболее часто используют хирургический метод (1). Однако механическое удаление очагов эндометриоза не всегда дает положительный эффект в восстановлении репродуктивной функции женщины. Показано, что при распространенных формах наружного генитального эндометриоза использование хирургических методов лечения приводит к наступлению беременности в 50-67% случаев (2), а у бесплодных женщин с малыми формами эндометриоза хирургическое лечение эффективно лишь в 30-36% случаев (3, 1). Недостаточность хирургического метода лечения может быть связана с наличием дополнительных факторов, являющихся причиной нарушения фертильности у больных с эндометриозом и требующих назначения особого комплекса лечебных мероприятий. Известно, что развитие эндометриоза сопровождается значительными иммунными нарушениями, проявляющимися, в частности, в чрезмерной активации реакций гуморального звена иммунитета (4). Считают, что усиление продукции аутоантител при наружном генитальном эндометриозе может способствовать развитию и росту эндометриоидного очага, так как аутоантитела способны реагировать с антигенами эктопического эндометрия в перитонеальной полости, маскируя их и делая недоступными для распознавания эффекторными клетками иммунной системы (4). С другой стороны, по мнению ряда авторов, именно выработка аутоантител может быть одной из главных причин нарушения репродуктивной функции у женщин с эндометриозом (5). Учитывая это предположение, в своей работе мы попытались оценить взаимосвязь между уровнем активации реакций гуморального звена иммунитета и успехом восстановления репродуктивной функции у женщин с «малыми» формами наружного генитального эндометриоза после хирургического удаления очагов эндометриоза с целью создания новых иммунологических критериев прогноза успеха хирургического лечения бесплодия у этих пациенток.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ. Исследования проводились на базе эндоскопического отделения ФГУ «ИВ НИИ МиД им. В.Н. Городкова» Минздравсоцразвития России. Было обследовано 87 женщин с бесплодием, обусловленным «малыми» формами наружного генитального эндометриоза (основная группа), поступающих на оперативное лечение. Всем пациенткам была произведена лапароскопия, при которой был диагностирован наружный генитальный эндометриоз I-II степени по классификации ASF и проведена деструкция очагов. Контрольную группу составили 20 здоровых фертильных женщин. Материалом для исследования служила периферическая кровь, которая забиралась у женщин до проведения лечебно-диагностической лапароскопии. Иммунологическое обследование включало определение содеражния В1 и В2 клеток, уровня их активации и внутриклеточной продукции периферическими лимфоцитами интерлейкинов (IL) -4, -5 и -6 с помощью моноклональных антител методом проточной цитометрии. Кроме того, оценивали сывороточное содержание IL-4 и IL-6 методом ИФА. Для оценки исхода хирургического лечения динамическое наблюдение за женщинами основной группы проводилось в течение одного года после лапароскопии.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ. Средний возраст женщин основной группы составил 28,7±0,6 лет и не отличался от такового в контроле (26,5±0,5). Длительность бесплодия в основной группе была 3,8±0,3 года. У большинства больных (58,57%) отсутствовали беременности в анамнезе (первичное бесплодие), у 41,43% бесплодие было вторичным, из них

у 21,43% женщин имелись самопроизвольные выкидыши на ранних сроках беременности.

При иммунологическом исследовании периферической крови у женщин основной группы по сравнению с контрольной группой было выявлено повышение содержания В1 лимфоцитов (2,6±0,19% - основная группа, 1,65±0,16% - контрольная группа, p<0,001), внутриклеточной продукции в общей популяции лимфоцитов цитокинов IL-4 (8,20±0,47% и 4,69±0,33%, соответственно, p<0,001), IL-5 (9,92±0,68% и 5,67±0,78%, p<0,01) и IL-6 (8,99±0,41% и 5,56±0,13%, p<0,001), а также уровня Th2 лимфоцитов с фенотипом CD4+IL-4+ (3,61±0,26% и 2,28±0,18%, p<0,001) и CD4+IL-6+ (4,13±0,23% и 2,92±0,19%, p<0,01). Кроме того, у женщин с эндометриозом и бесплодием отмечались высокие значения сывороточного содержания IL-4 (0,59±0,23 пг/мл) и IL-6 (0,18±0,06 пг/мл), тогда как у здоровых фертильных женщин эти цитокины в сыворотке не детектировались.

Наблюдение за восстановлением репродуктивной функции пациенток в течение года после проведения лапароскопии показало, что беременность наступила лишь у 20% пациенток. Мы провели ретроспективный анализ иммунологических показателей женщин основной группы в зависимости от успеха хирургического лечения. Было установлено, что ряд иммунных нарушений, таких как высокая внутриклеточная продукция IL-4 и IL-6, не зависели от последующего наступления беременности. В то же время, показатели сывороточного содержания IL-4 и IL-6, уровень CD4+IL-4+ лимфоцитов и В1 клеток были повышены только у тех женщин, у которых беременность впоследствии не наступила. В тех случаях, когда беременность наступила, эти показатели приближались к нормативным значениям.

Особого внимания заслуживает показатель относительно содержания В1 лимфоцитов с фенотипом CD20+CD5+. Эти клетки, по данным литературы, являются активными продуцентами аутоантител (6). Мы установили, что при значениях относительного содержания CD20+CD5+ лимфоцитов 2,6% или менее у пациенток с бесплодием и «малыми» формами наружного генитального эндометриоза прогнозируется наступление беременности в течение года после проведения хирургического лечения эндометриоза, а при значениях показателя В1 лимфоцитов более 2,6% прогнозируют неуспех хирургического лечения бесплодия. Точность прогноза составляет 76,2%, специфичность – 73,3%, чувствительность – 83,3%.

Таким образом, успех хирургического лечения бесплодия у женщин с эндометриозом ассоциировался с минимальными изменениями активации реакций гуморального звена иммунитета. У женщин с выраженными аутоиммунными нарушениями применение только хирургического лечения бесплодия было малоэффективным. По-видимому, эти пациентки требуют особого подхода к ведению послеоперационного периода с назначением комплекса дополнительных лечебных мероприятий, в том числе и с решением вопроса о проведении ВРТ.

ВЫВОДЫ. Высокое содержание периферических В1 лимфоцитов и Th2 клеток, а также повышенный сывороточный уровень IL-4 и IL-6 у женщин с бесплодием при «малых» формах наружного генитального эндометриоза ассоциированы с неуспехом последующего хирургического лечения бесплодия у этих пациенток.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШИХ ИССЛЕДОВАНИЙ. Проведение дальнейшего изучения показателей активации реакций гуморального звена иммунитета у бесплодных женщин с эндометриозом позволит уточнить механизмы нарушения фертильности у этих пациенток и приведет к созданию новых эффективных методов их лечения.

Литература

1. Olive D.L., Pritts E.A. The treatment of endometriosis. A review of the evidence// Ann.NY Acad.Sci. – 2002. – Vol. 955. – P.360–372.

2. Versellini P., Somigliana E., Vigano P., Abbiati A., Barbara G., Crosignani P.G. Surgery for endometriosis-associated infertility: a pragmatic approach// Hum.Reprod. – 2009. – Vol.24. – №2. – P.254–269.

3. Milingos S., Mavrommatis C., Elsheikh A., Kallipolitis G., Loutradis D., Diakomanolis E., Michalas S. Fecundity of infertile women with minimal or mild endometriosis. A clinical study//Arch.Gynecol.Obstet. – 2002. – V.267. – P.37–40.

4. Nothnick W.B. Treating endometriosis as an autoimmune disease // Fertil. Steril. – 2001.V.76. – №2. – P.223–231.

5. Ulcova-Galova Z., Bouse V., Svabek L., Turek J., Rokyta Z. Endometriosis in reproductive immunology// Am.J.Reprod.Immunol. – 2002. – V.47. – №5. – P. 269–274.

6. Marakami M., Honjo T. Involvement of B-1 cells in mucosal immunity and autoimmunity// Immunology Today. – 1995. – V.16. – №11. – P.534–539.