

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЙ ПОДХОД К ЛЕЧЕНИЮ ЖЕНЩИН С БЕСПЛОДИЕМ: МЕТОД ВНУТРИВЛАГАЛИЩНОЙ ИММУНОТЕРАПИИ

Е. Есина,

О. Аляутдина, доктор медицинских наук, профессор

Первый МГМУ им. И.М. Сеченова

E-mail: esina-lena@mail.ru

Показана высокая эффективность использования внутривлагалищной аутолимфоцитотерапии у женщин с бесплодием, включенных в программу экстракорпорального оплодотворения.

Ключевые слова: бесплодие, экстракорпоральное оплодотворение, аутолимфоцитотерапия.

Бесплодный брак в России, как и во всем мире, остается одной из важнейших социальных проблем. По данным ВОЗ, в мире бесплодные браки наблюдаются у 10–15% супружеских пар, и этот показатель не имеет тенденции к снижению. Близкие к указанным показатели бесплодия в браке установлены и в России, т.е. фактически брак бесплоден у 5,5 млн семей.

Широкое внедрение в клиническую практику современных методов лечения бесплодия с помощью вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) и в первую очередь — экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) не всегда приводит к успеху, частота наступления беременности остается низкой. По данным Европейского консорциума по ЭКО-мониторингу при Европейском сообществе репродукции человека и эмбриологии, частота наступления беременности в программе ЭКО в среднем составляет 28,4% [1].

Проблема повышения эффективности методов ВРТ решается в 2 направлениях: совершенствуются эмбриологические пособия и протоколы стимуляции яичников. Однако по мнению многих исследователей, дальнейшее повышение успешности лечения бесплодия возможно только после изучения механизмов регуляции имплантации эмбриона в полости матки — одного из наиболее сложных аспектов репродукции человека [2].

В последние годы все большее внимание уделяется изучению иммунологических причин бесплодия. Исследования показали, что иммунная система принимает активное участие в процессе имплантации, адгезии и инвазии трофобласта и как следствие — в нормальном развитии беременности [3–5].

Один из альтернативных методов воздействия на иммунную систему, который не имеет негативного влияния на организм, — внутривлагалищная аутолимфоцитотерапия (ВАЛТ). ВАЛТ основана на оригинальном методе, используемом в лечении аллергических заболеваний, — аутолимфоцитотерапии, который применяется уже более 18 лет [6]. В основе этого метода лежит индукция вне организма фармакологиче-

ским путем клеток с определенной функциональной направленностью и последующее их введение в организм [7]. Экстракорпоральная иммунофармакотерапия делает возможным предварительный, до введения в организм, лабораторный контроль количества клеток и степени индукции их желаемой функции.

Нами проанализирована эффективность ВАЛТ в лечении женщин с бесплодием, включенных в программу ЭКО и подсадки эмбрионов (ПЭ). С 2010 по 2014 г. нами обследованы и пролечены 70 пациенток репродуктивного возраста с бесплодием разного генеза. Пациентки были распределены на 2 группы с учетом их предпочтений. Основную группу составили 40 женщин, которым перед стандартной процедурой ЭКО был проведен курс ВАЛТ; в контрольную группу вошли 30 женщин, которых лечили по стандартной схеме.

Группы были однородны по возрастному составу пациенток, причинам бесплодия и сопутствующим заболеваниям. При обследовании всех пациенток анализировали анамнестические данные, использовали клинические, инструментальные, в том числе эндоскопические и ультразвуковые, а также лабораторные методы. Для обработки результатов применяли статистические методы.

Иммунологический статус всех пациенток до и после лечения оценивали по следующим показателям: абсолютное количество в крови лейкоцитов; абсолютное и относительное содержание лимфоцитов, а также их субпопуляций: хелперов CD3⁺, CD4⁺; цитотоксичных Т-клеток CD3⁺, CD8⁺; активированных Т-лимфоцитов CD3⁺DR⁺; В-лимфоцитов CD19⁺; естественных киллеров CD16⁺; CD56⁺.

Все пациентки основной группы за 3 мес до предполагаемого ЭКО проходили курс ВАЛТ по следующей методике:

- после взятия 10–20 мл крови получали лейкоцитарную суспензию, затем подсчитывали количество клеток в камере Горяева, проверяли препарат на чистоту клеточной популяции и жизнеспособность клеток; после подсчета количества лимфоцитов концентрацию клеток доводили до 10⁶–10⁷ кл/мл;
- полученные клетки ресуспензировали в культуральной ростовой среде или в стерильном изотоническом растворе натрия хлорида, культивировали совместно с иммуномодуляторами (имунофан) в течение 3–4 ч при 37°С в атмосфере, содержащей 5% CO₂, и при 95% влажности;
- внутривлагалищное введение аутолимфоцитов, активированных имунофаном, производилось в условиях дневного стационара под контролем врача-гинеколога; взвесь аутолимфоцитов вводили в 5,0 мл стерильного физиологического раствора 1–2 раза в неделю; на курс приходилось 6–8 процедур; экспозиция составляла 40–60 мин.

Протокол программы ЭКО реализовывали по стандартной схеме с незначительными модификациями. Стимуляцию яичников проводили с учетом индивидуальных особенностей и данных анамнеза по «длинной» схеме (с использованием агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона – ГнРГ) или «короткой» (без ГнРГ).

Возраст пациенток колебался от 28 до 42 лет и в среднем составил в основной группе 35,0±1,6 года, в группе контроля – 33,6±2,5 года. К моменту исследования продолжительность бесплодия у обследованных составила от 2 до 11 лет, в среднем – ± 5,2 года.

Менструальную функцию пациенток оценивали по возрасту наступления менархе, характеру менструального цикла с учетом особенностей менструального кровотечения. Средний возраст наступления менархе в основной группе составил 12,6±1,2 года, в контрольной – 12,8±1,6 года. Нарушения менструального цикла наблюдались в основной группе у 30% женщин, в контрольной – у 33%. Структура нарушения менструального цикла по группам представлена на рис. 1.

Анализ сведений о половой жизни показал, что средний возраст сексуального дебюта составил в основной и контрольной группах соответственно 18,7±1,9 и 18,2±1,3 года. Подавляющее большинство женщин (96,4%) имели 1 полового партнера на протяжении последних ≥2 лет. Причины бесплодия у женщин обе-

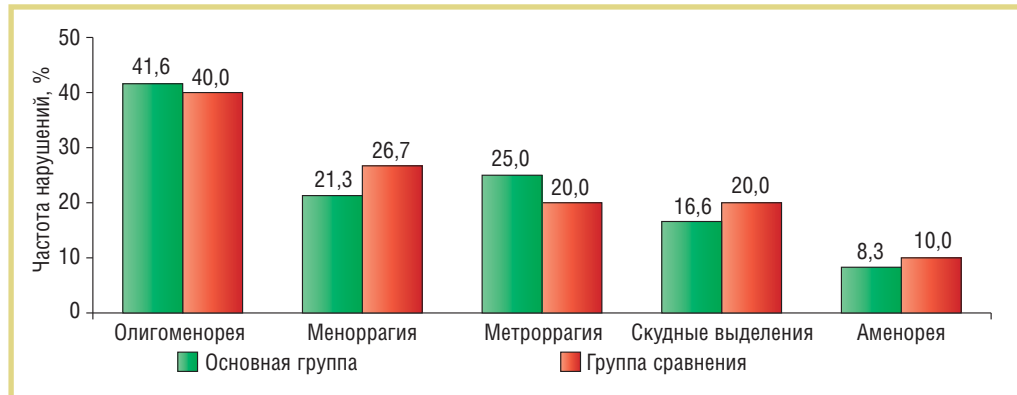


Рис. 1. Структура нарушений менструального цикла у пациенток обеих групп

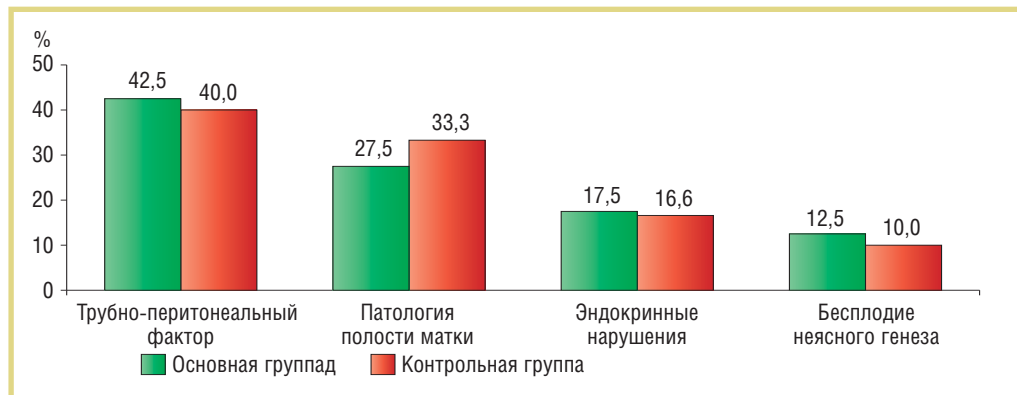


Рис. 2. Причины бесплодия в обеих группах

Особенности акушерского анамнеза пациенток обеих групп; n (%)

Показатель	Основная группа	Группа контроля
Беременности:	18 (45,00)	13 (43,30)
роды	5 (27,78)	3 (23,07)
искусственные аборты	4 (22,22)	4 (30,77)
самопроизвольные выкидыши	6 (33,33)	4 (30,77)
эктопическая беременность	3 (16,67)	2 (15,38)
Попытки ЭКО и ПЭ:	31 (77,50)	20 (66,60)
≥2	25 (62,50)	12 (40,00)
Первичное бесплодие	22 (55,00)	17 (56,67)
Вторичное бесплодие	18 (45,00)	13 (43,33)

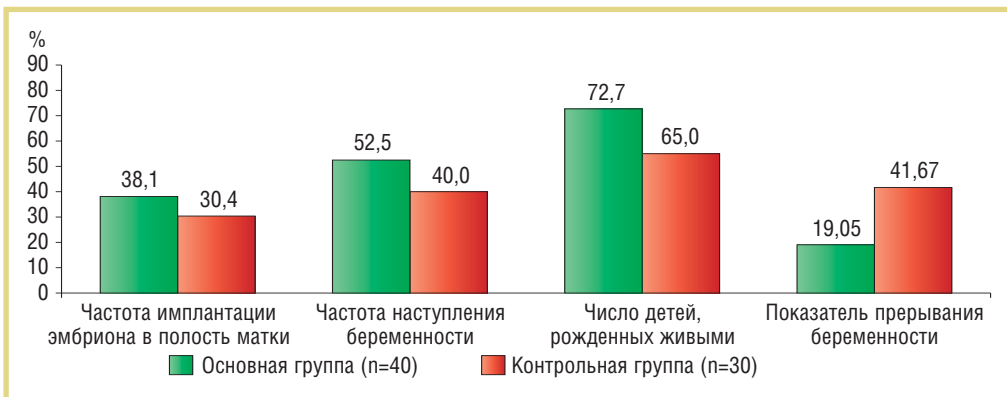


Рис. 3. Результаты реализации программы ЭКО и ПЭ в обеих группах

их групп приведены на рис. 2, особенности их акушерского анамнеза – в таблице.

При изучении гинекологического анамнеза установлено, что ведущей перенесенной патологией в обеих группах являлись воспалительные заболевания органов малого таза (>50% пациенток обеих групп), т.е. каждая 2-я женщина перенесла, по крайней мере, 1 эпизод той или иной формы генитальной инфекции. Более того, у определенной части больных наблюдалась тенденция к рецидивирующему течению инфекций. Подавляющее большинство больных обеих групп (соответственно 92 и 86,7%) ранее уже проходили стационарное и амбулаторное курсовое лечение с применением системных и местных антибактериальных средств, кортикостероидных препаратов, иммунных стимуляторов, физиотерапии. При этом лекарственная непереносимость, в том числе антибиотиков, выявлена у 11,3% пациенток основной группы и у 13,3% – контрольной. Статистически значимых различий распространенности других гинекологических заболеваний, таких как миома матки, эндометриоз, опухоли яичников, в исследуемых группах не выявлено.

В итоге в обеих группах произведено 70 процедур ЭКО и ПЭ (рис. 3). 40 программ ЭКО в основной группе завершились переносом 63 эмбрионов; в контрольной группе перенос эмбрионов произведен в 30 случаях, число перенесенных эмбрионов составило 46.

Частота имплантации (в расчете на перенос 1 эмбриона) в основной группе составила 38,1%, в контрольной – 30,4%; различия оказались статистически значимыми (p=0,04).

В результате лечения беременность наступила в основной группе у 21 (52,5%) пациентки, причем беременность двойней – у 3 женщин. В контрольной группе беременность наступила у 12 (40%) пациенток, из них у 2 – двойней. То есть после ВАЛТ частота наступления беременности была статистически достоверно выше, чем в контрольной группе.

Из числа наступивших беременностей 72,7 % закончились рождением здорового потомства, у 9 (27,3%) пациенток пролонгировать беременность не удалось (самопроизвольные выкидыши и неразвивающиеся беременности).

Несмотря на комплексную сохраняющую терапию, частота прерывания беременности в I триместре в основной группе составила 19,05%, в контрольной – 41,67%. Прерывания беременности во II и III триместрах не наблюдалось.

К оптимальным путям повышения эффективности программ ВРТ относятся оценка иммунологических показателей крови и инфекционного профиля пациенток, а также их подготовка к программе ЭКО с использованием аутолимфоцитотерапии под контролем показателей иммунного статуса. Следует отметить, что значение данного метода лечения подлежит дальнейшему изучению. Однако уже можно заключить, что применение метода ВАЛТ способствует повышению эффективности лечения пациенток с бесплодием и позволяет повысить результативность процедур ЭКО и ПЭ.

Литература

1. Mouzon J., Goossens V., Bhattacharya S. et al. The European IVF-monitoring (EIM) Consortium, for the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE). Assisted reproductive technology in Europe, 2006: results generated from European registers by ESHRE // Hum. Reprod. – 2006; 25 (8): 1851–62.
2. Achard V., Perrin J., Saias-Magnan J. et al. Optimization of artificial inseminations with donor semen: a four-year experience // Gynecol. Obstet. Fertil. – 2005; 33: 877–83.
3. Yoshioka S., Fujiwara H., Nakayama T. et al. Intrauterine administration of autologous peripheral blood mononuclear cells promotes implantation rates in patients with repeated failure of IVF-embryo transfer // Hum. Reprod. – 2009; 21 (12): 3290–4.
4. Takabatake K., Fujiwara H., Goto Y. et al. Intravenous administration of splenocytes in early pregnancy changed implantation window in mice // Hum. Reprod. – 1997; 12: 583–5.
5. Gleicher N., Roeyij A. The reproductive autoimmune failure syndrome // Am. J. Obstet. Gynaecol. – 1988; 159 (1): 223–7.
6. Логина Н.Ю., Ольшанский А.Я. Способ лечения хронических рецидивирующих урогенитальных бактериальных и вирусных заболеваний. Патент №2390339.
7. Лесков В.П., Гушин К.С. Экстракорпоральная иммунофармакотерапия // Пульмонология. – 1993; 3: 10–5.

IMMUNOLOGICAL APPROACH TO TREATING WOMEN WITH INFERTILITY: A METHOD OF INTRAVAGINAL IMMUNOTHERAPY

E. Esina; Professor O. Alyautdina, MD

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

The paper shows the high efficiency of intravaginal autolympocytotherapy for infertile women included in an in vitro fertilization program.

Key words: infertility, in vitro fertilization, autolympocytotherapy students.