

МЕТОД ВНУТРИВЛАГАЛИЩНОЙ ИММУНОТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ ЖЕНЩИН С БЕСПЛОДИЕМ

Аляутдина О.С., Есина Е.В.

Медицинский центр MedSwiss, Москва, e-mail: esina_e@mail.ru

Экстракорпоральная иммунофармакотерапия является эффективным методом лечения при многих заболеваниях. В нашем исследовании показана высокая эффективность комплексной терапии женщин с бесплодием, включенных в программу экстракорпорального оплодотворения, с использованием внутривлагалищной аутолимфоцитотерапии. При выполнении работы проведено 70 процедур ЭКО и ПЭ. 40 программ ЭКО в основной группе завершились переносом 63 эмбрионов, в контрольной группе перенос эмбрионов произведен в 30-ти случаях, количество перенесенных эмбрионов составило 46. Частота имплантации (на перенос эмбриона) в основной группе составила 38,1%, в группе сравнения – 30,4%, при этом различия между данными показателями оказались статистически значимыми ($p = 0,04$). Таким образом, метод внутривлагалищной аутолимфоцитотерапии приводит к повышению эффективности лечения пациенток с бесплодием и позволяет повысить эффективность процедур ЭКО и ПЭ.

Ключевые слова: бесплодие, ЭКО, аутолимфоцитотерапия

INTRAVAGINAL METHOD OF IMMUNOTHERAPY IN THE TREATMENT OF WOMEN WITH INFERTILITY

Alyautdina O.S., Esina E.V.

Medical Centre MedSwiss, Moscow, e-mail: esina_e@mail.ru

Extracorporeal immunopharmacotherapy is an effective treatment for many diseases. In our study have been shown the high efficiency of complex therapy of women with infertility included in the in vitro fertilization program, using intravaginal auto lymph therapy. During our study were performed 70 procedures of IVF. 40 IVF programs in the main group completed the transfer of 63 embryos in the control group, embryo transfer performed in 30 cases, the number of transferred embryos was 46. The implantation rate (embryo transfer) in the study group was 38.1% in the control group – 30.4%, with differences between these parameters were statistically significant ($p = 0.04$). Therefore, intravaginal method auto lymph therapy is the effectiveness of treatment of patients with infertility and to improve the effectiveness of IVF and PE.

Ключевые слова: infertility, ivf, autolymph therapy

Экстракорпоральная иммунофармакотерапия (ЭИФТ), к которой относится внутривлагалищная аутолимфоцитотерапия (ВАЛТ), является отдельным, возникшим на стыке иммунологии и экстракорпоральной гемокоррекции. В основе метода ЭИФТ лежит индукция вне организма фармакологическим приёмом клеток с определённой функциональной направленностью и последующее введение в организм таких индуцированных *in vitro* аутологичных клеток-регуляторов иммунного ответа (Лесков В.П., Гушин И.С., 1993 г.). ЭИФТ делает возможным предварительный, до введения в организм, лабораторный контроль количества и степени индукции желаемой функции клеток.

В последние годы всё 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 – нормальном развитии беременности [Yoshioka S. и соавт. 2003]. Учитывая тесную взаимосвязь иммунной и репродуктивной системы в регуляции овариальной

функции, развитии эмбриона, его имплантации и сохранении беременности, становится очевидным тот факт, что наличие исходных иммунных дисфункций, а также развитие их в процессе стимуляции овуляции может быть серьезной причиной низкого качества ооцитов, дефекта оплодотворения яйцеклетки, нарушения развития и имплантации эмбриона и, в конечном итоге, потери беременности (Mouzon J. и соавт. 2006).

Одним из альтернативных методов воздействия на иммунную систему, который не влечет за собой негативного влияния на организм, является внутривлагалищная ВАЛТ. ВАЛТ основана на оригинальном методе, используемом в лечении аллергических заболеваний – аутолимфоцитотерапии (АЛТ – от греч. *autos* сам, лат. *lymphocyte* – основная иммунокомпетентная клетка, греч. *therapeia* – лечение), который применяется уже более 18 лет (Лесков В.П., Гушин И.С., 1993). В основе этого метода лежит индукция вне организма фармакологическим приёмом клеток с определённой функциональной направленностью и последующее введение в организм таких индуцированных *in vitro* аутологичных клеток-регулято-

ров иммунного ответа (Логина Н.Ю., Ольшанский А.Я., 1997). Экстракорпоральная иммунофармакотерапия делает возможным предварительный, до введения в организм, лабораторный контроль количества и степени индукции желаемой функции клеток.

Целью нашего исследования было оценить эффективность внутривлагалищной аутолимфоцитотерапии при лечении женщин с бесплодием, включенных в программу ЭКО и ПЭ.

Материалы и методы исследования

В период с 2010 по 2014 годы нами было проведено обследование и лечение 80 пациенток репродуктивного возраста с бесплодием различного генеза.

Пациентки были распределены на 2 группы, что было основано на личных предпочтениях больных. Основную группу составили 40 женщин, которым перед стандартной процедурой ЭКО был проведен курс ВАЛТ, в группу сравнения вошли 30 женщин со стандартной схемой ведения.

Исследования проводили в группах пациенток, однородных по возрастному составу, причинам бесплодия и сопутствующим заболеваниям. При обследовании всех пациенток проводили анализ анамнестических данных, использовали клинические, инструментальные, в том числе эндоскопические и ультразвуковые, лабораторные и статистические методы исследования.

Оценка иммунологического статуса пациенток до и после лечения во всех группах проводилась по следующим показателям: абсолютное количество в крови лейкоцитов, абсолютное и относительное содержание лимфоцитов, а также их субпопуляций: хелперов СД 3+ СД 4+; цитотоксичных Т-клеток СД 3+ СД 8+; активированных Т-лимфоцитов СД 3+DR+; В-лимфоцитов СД 19+; естественных киллерных клеток СД 16+СД 56+.

Всем пациенткам основной группы за 3 месяца до предполагаемого экстракорпорального оплодотворения производили курс внутривлагалищной аутолимфоцитотерапии по следующей методике:

1. После забора 10-20 мл крови осуществляли получение лейкоцитарной суспензии. После чего проводили подсчет клеток в камере Горяева и проверку препарата на чистоту клеточной популяции и жизнеспособность клеток. После подсчета числа лимфоцитов концентрацию клеток доводили до 10^6 - 10^7 кл/мл.

2. Полученные клетки ресуспензировали в культуральной ростовой среде или в стерильном изотоническом растворе натрия хлорида. Клетки культивировали совместно с иммуномодуляторами (имунофан) в течение 3-4 часов, при 37°C в атмосфере, содержащей 5% CO₂, и при 95% влажности.

3. Внутривлагалищное введение аутолимфоцитов, активированных имунофаном, проводилось в условиях дневного стационара под контролем врача гинеколога. Взвесь аутолимфоцитов вводилась в 5,0 мл стерильного физиологического раствора 1-2 раза в неделю, в количестве 6-8 процедур. Экспозиция составляла 40-60 мин.

Результаты исследования и их обсуждение

Возраст обследованных пациенток колебался от 28 до 42 лет и в среднем составил для пациенток основной группы $35 \pm 1,6$ года; в группе сравнения – $33,6 \pm 2,5$ года. К моменту настоящего исследования продолжительность бесплодия у обследованных больных составила от 2-х до 11-ти лет, в среднем $\pm 5,2$ года.

Менструальную функцию у обследованных больных оценивали по возрасту наступления менархе, характеру менструального цикла с учетом особенностей менструального кровотечения. Средний возраст наступления менархе в основной группе составил $12,6 \pm 1,2$ года, в контрольной $12,8 \pm 1,6$ года. Различными нарушениями менструального цикла страдали в основной группе 30% женщин, в группе сравнения – 33%. Структура нарушения менструального цикла по группам представлена на рис. 1.

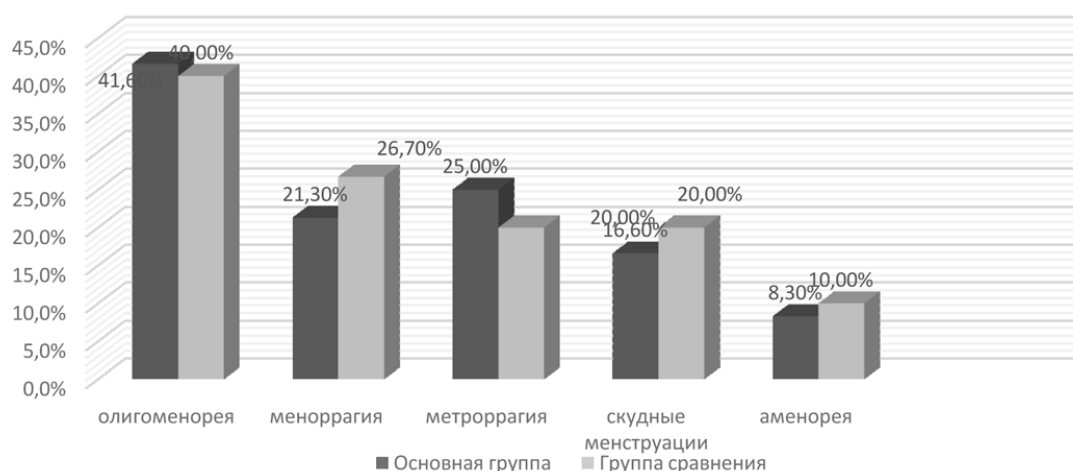


Рис. 1. Структура нарушений менструального цикла в исследуемых группах

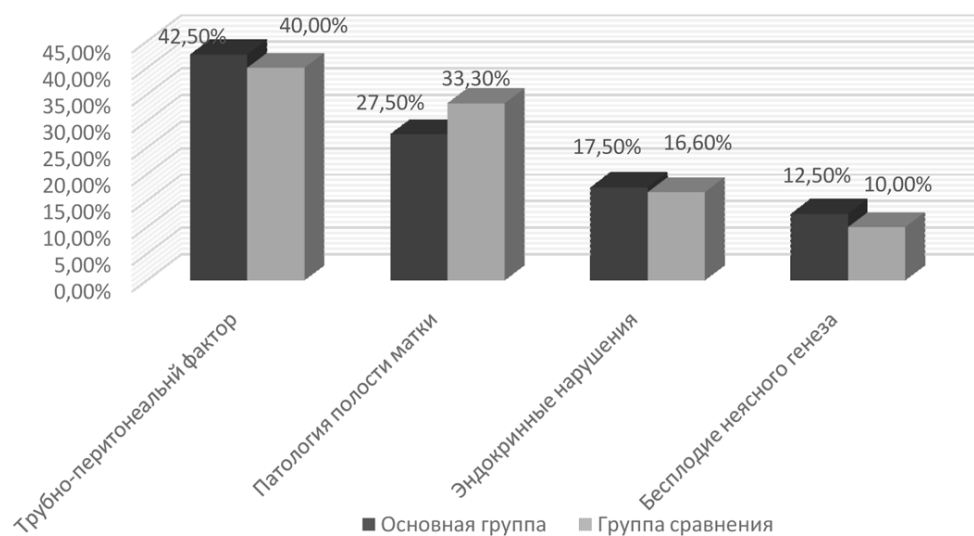


Рис. 2. Причины бесплодия в исследуемых группах

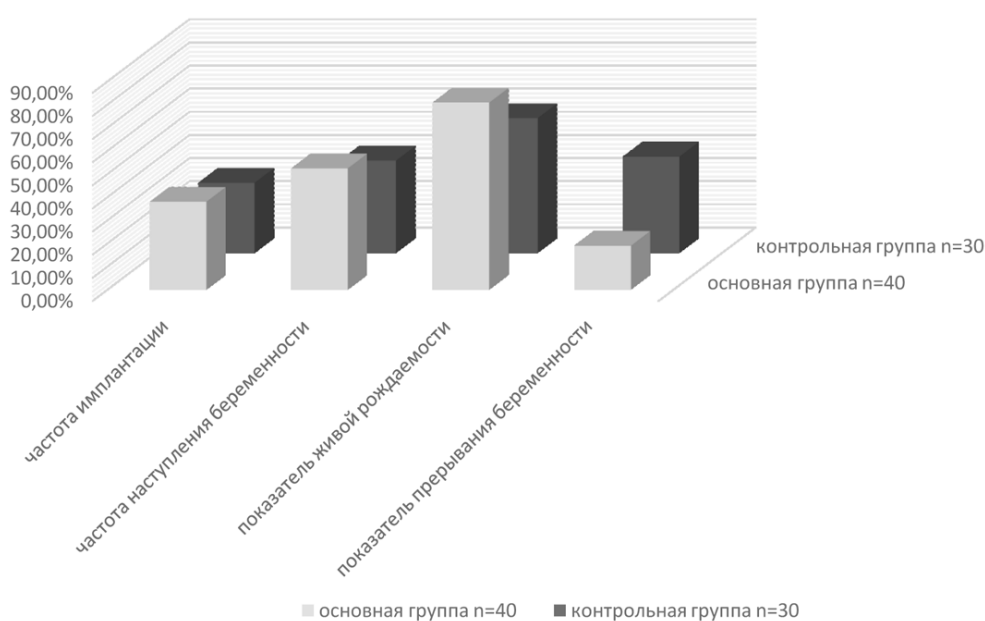


Рис. 3. Результаты программы ЭКО и ПЭ в исследуемых группах

Особенности акушерского анамнеза пациенток обеих групп

Показатель	Основная группа	Группа сравнения
Беременности в анамнезе	18(45%)	13(43,3%)
• 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(77,5%)	20(66,6%)
• 2 и более попытки ЭКО и ПЭ	25(62,5%)	12(40%)
Первичное бесплодие	22 (55,0%)	17 (56,67%)
Вторичное бесплодие	18 (45,0%)	13 (43,33%)

Анализ сведений о половой жизни показал, что средний возраст сексуального дебюта составил $18,7 \pm 1,9$ года и $18,2 \pm 1,3$ года в основной и группе сравнения соответственно. Подавляющее большинство женщин (96,4%) имело одного полового партнера на протяжении последних двух лет и более. Причины бесплодия в исследуемых группах распределились следующим образом (рис. 2).

Особенности акушерского анамнеза пациенток обеих групп представлены в таблице.

При изучении гинекологического анамнеза установлено, что ведущей перенесенной патологией в обеих группах являлись воспалительные заболевания органов малого таза (более 50% пациенток обеих групп), то есть каждая вторая женщина перенесла по крайней мере один эпизод той или иной формы генитальной инфекции. Более того, у определенной части больных наблюдалась тенденция к рецидивирующему течению. У подавляющего числа больных обеих групп (92% и 86,7% соответственно) ранее уже проводилось 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 первой группы и у 13,3% – контрольной. Среди других гинекологических заболеваний, таких как миома матки, эндометриоз, опухоли яичников статистически значимых различий распространенности в исследуемых группах не выявлено. Каких-либо достоверных различий между исследуемыми группами не обнаружено. В итоге лечения в обеих группах произведено 70 процедур ЭКО и ПЭ. 40 программ ЭКО в основной группе завершились переносом 63 эмбрионов, в контрольной группе перенос эмбрионов произведен в 30-ти случаях, количество перенесенных эмбрионов составило 46.

Частота имплантации (на перенос эмбриона) в основной группе составила 38,1%, в группе сравнения – 30,4%, при этом различия между данными показателями оказались статистически значимыми ($p = 0,04$).

В результате лечения в основной группе беременность наступила у 21 пациентки (52,5%), при этом беременность двойней

оказалась у 3-х женщин. В группе сравнения беременность наступила у 12 пациенток (40%), у 2-х из них беременность двойней. Таким образом после проведенного ВАЛТ в основной группе частота наступления беременности была статистически достоверно выше, чем в контрольной группе.

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

Несмотря на проводимую комплексную сохраняющую терапию, частота прерывания беременности в 1 триместре в основной группе составила 19,05%, в сравниваемой – 41,67%. Прерывания беременности во втором и третьем триместре в данном исследовании не наблюдалось.

Одним из оптимальных путей повышения эффективности программ ВРТ является оценка состояния иммунологических показателей крови и инфекционного профиля пациенток, а также их подготовка к проведению программы ЭКО с использованием аутолимфоцитотерапии под контролем показателей иммунного статуса. Возможное влияние и определение роли данного метода лечения показателя требует дальнейшего изучения.

Заключение

Метод внутривлагалищной аутолимфоцитотерапии приводит к повышению эффективности лечения пациенток с бесплодием и позволяет повысить эффективность процедур ЭКО и ПЭ.

Список литературы

1. Логина Н.Ю., Ольшанский А.Я. Способ лечения хронических рецидивирующих урогенитальных бактериальных и вирусных заболеваний. // Патент № 2390339.
2. Лесков В.П., Гушин К.С. Экстракорпоральная иммунофармакотерапия // Пульмонология – 1993 – № 3 – С. 10–15.
3. Gleicher N., Roeyij A. The reproductive autoimmune failure syndrome. // Am J Obstet Gynaecol. – 1988. – № 159. – P. 223–227.
4. Mouzon J., Goossens V., Bhattacharya S., Castilla J.A., Ferraretti A.P. Assisted reproductive technology in Europe, 2006: results generated from European registers by ESHRE. // Hum Reprod. – 2006. – № 25. – P. 1851–1862.
5. Yoshioka S., Fujiwara H., Nakayama T. Intrauterine administration of autologous peripheral blood mononuclear cells promotes implantation rates in patients with repeated failure of IVF-embryo transfer. // Hum Reprod. – 2009. – № 21. – P. 3290–4.