

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ИММУНОКОРРИГИРУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ ПРИ НАРУЖНОМ ГЕНИТАЛЬНОМ ЭНДОМЕТРИОЗЕ

© 2019 г. Н. М. Магзумова^{1*}, Д. А. Мусаходжаева², Д. У. Исмоилова¹

*E-mail: dilym@mail.ru

¹Ташкентская медицинская академия, Ташкент, Узбекистан;

²Институт иммунологии и геномики человека АН РУз, Ташкент, Узбекистан

Поступила: 15.02.2019. Принята: 27.02.2019

Обследованы 38 женщин с наружным генитальным эндометриозом (НГЭ) II–III степени, которые составили 2 группы: 1-я группа – 20 пациенток, у которых во время лапароскопии в брюшинную полость вводили 0,5 мг ронколейкина, а после операции – на 2-е, 4-е сутки и в последующем – 2 раза в неделю в течение 3 недель вводили внутривенно в дозировке 0,5 мг. Вторую группу составили 18 женщин с НГЭ, у которых после лапароскопии в качестве противорецидивной терапии применялся бусерелин-депо по 3,75 мг внутримышечно один раз в месяц, в течение 6 месяцев. Проводили изучение уровня цитокинов (IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-8, TNF α и IFN γ) в перитонеальной жидкости у женщин с НГЭ до и после лечения. Выявлен дисбаланс изученных цитокинов у пациенток, который был восстановлен после применения иммунокоррекции.

Ключевые слова: наружный генитальный эндометриоз, Ронколейкин, цитокины

DOI: 10.31857/S102872210006905-0

Адрес: 100109 Ташкент, ул. Фароби, д. 2, Ташкентская медицинская академия, кафедра акушерства и гинекологии, Магзумова Наргиза Махкамовна.

Тел./факс: + 998781507828, +998903570353 (моб.).

E-mail: dilym@mail.ru

Авторы:

Магзумова Н. М., д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии Ташкентской медицинской академии, Ташкент, Узбекистан;

Мусаходжаева Д. А., д.б.н., зав. лаб. иммунологии репродукции Института иммунологии и геномики человека АН РУз, Ташкент, Узбекистан;

Исмоилова Д. У., асс. Каф. ВОП подготовки Ургенчского филиала Ташкентской медицинской академии, Ургенч, Ташкент, Узбекистан.

Эндометриоз в настоящее время считается одним из самых распространенных заболеваний женщин репродуктивного возраста [1, 2]. Согласно данным различных авторов, эндометриоз встречается у 40–90% женщин с болевым синдромом и/или бесплодием [3].

Одним из предполагаемых механизмов, объясняющих имплантацию и прогрессивную пролиферацию эктопического эндометрия, является иммунная дисрегуляция. Расшифровка процесса клеточного и гуморального имму-

нитета 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 и ростовые факторы [4, 5]. Поэтому не удивительно, что использование цитокинов в качестве иммунных препаратов открывает большие перспективы для клиницистов.

В последние годы начали применять цитокиновую и антицитокиновую иммуномодулирующую терапию. Особый интерес представляет применение генно-инженерного (рекомбинантного) препарата интерлейкин-2 (ронколейкин, ООО «БИОТЕХ», Санкт-Петербург), к действию которого восприимчивы различные клетки иммунной системы [5].

Цель исследования – оценка эффективности иммунотерапии с использованием препарата

ронколейкин у женщин с наружным генитальным эндометриозом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследованы 38 женщин с наружным генитальным эндометриозом (НГЭ) II–III степени, которые составили 2 группы: 1-я группа – 20 пациенток, у которых во время лапароскопии в брюшинную 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 группу составили 18 женщин с НГЭ, у которых после лапароскопии в качестве противорецидивной терапии применялся бусерелин-депо по 3,75 мг внутримышечно один раз в месяц, в течение 6 месяцев. Показатели 18 практически здоровых женщин с нормальной репродуктивной функцией, поступившие на плановую хирургическую стерилизацию, были использованы в качестве контрольной группы для иммунологических исследований. Проводили изучение уровня цитокинов (IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-8, TNF α и IFN γ) в перитонеальной жидкости у женщин с наружным генитальным эндометриозом методом ИФА до и после лечения (тест-система ЗАО Вектор-Бест, РФ). Статистический анализ полученных данных выполнялся с использованием методов вариационной статистики. Различия считали статистически достоверным при $P < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Все обследованные женщины с НГЭ были сопоставимы по возрасту, диагнозу, структуре клинических проявлений, частоте бесплодия, объему оперативного вмешательства, равноценности общего медикаментозного комплекса. Оценка иммунного статуса осуществлялась до операции, через 1 месяц после операции (по завершении иммунотерапии), через 6 месяцев после операции (по завершении гормональной терапии) и включала в себя определение уровня провоспалительных цитокинов в перитонеальной жидкости и в сыворотке периферической крови. Изучение уровня цитокинов у женщин с НГЭ в перитонеальной жидкости показало, что концентрация провоспалительных цитокинов – IL-1 β ($69,4 \pm 2,7$ пкг/мл против $48,6 \pm 2,9$ пкг/мл в контроле, $P < 0,05$), IL-6 ($19,8 \pm 1,4$ пкг/мл против $11,6 \pm 1,0$ пкг/мл в контроле, $P < 0,05$) IL-8 ($29,7 \pm 2,3$ пкг/мл против $18,5 \pm 1,7$ пкг/мл, $P < 0,05$)

и IFN γ ($27,7 \pm 1,2$ пкг/мл против $17,5 \pm 1,1$ пкг/мл, $P < 0,05$) была достоверно повышенной по сравнению с данными контрольной группы. При этом, наблюдалась тенденция к снижению уровня IL-2 ($5,6 \pm 0,8$ пкг/мл против $8,95 \pm 0,9$ пкг/мл в контроле). Полученные данные свидетельствуют о том, что высокая активность провоспалительных цитокинов в перитонеальной жидкости с наружным эндометриозом служит благоприятным фоном для развития эндометриозных гетеротопий.

При изучении уровня цитокинов через месяц после лапароскопии у больных, получавших бусерелин-депо, уровень изученных цитокинов существенно не изменялся. У больных, в комплексной терапии которых использовался ронколейкин, через 1 месяц после лапароскопии отмечалось увеличение уровня IL-2 в 2,7 раза и IFN γ – в 2,8 раза, при этом уровни IL-1 β , IL-6, IL-8 и TNF α снизились в 2,5 раза ($P < 0,01$).

Таким образом, анализируя особенности синтеза цитокинов у больных с НГЭ через 1 месяц после лапароскопии, можно утверждать, что у пациенток, получавших бусерелин-депо, не наблюдалось сколько-нибудь значимых изменений в цитокиновом статусе. При терапии ронколейкином отмечалось существенное увеличение активности клеток, реализующих Th-1 тип иммунного ответа, что подтверждается снижением уровня IL-8 и увеличением IL-2 и IFN γ , а также наблюдалась тенденция к нормализации активности макрофагов, на что указывает снижение уровня IL-6 и TNF α . Через 6 месяцев после лапароскопии у пациенток, получавших ронколейкин, в отличие от пациенток группы сравнения уровень изученных цитокинов был в пределах нормативных значений. Следовательно, результаты проведенных исследований убедительно подтверждают иммунорегуляторную роль ронколейкина.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Анциферова Ю. С., Сотникова Н. Ю., Посисеева Л. В., Назаров С. Б. Иммунные механизмы развития генитального эндометриоза // Монография, Иваново, 2007., 312 с. [Antsiferova Yu. S., Sotnikova N. Yu., Posiseeva L. V., Nazarov S. B. Immune mechanisms of development of genital endometriosis // Monograph, Ivanovo, 2007., 312 с.]
2. Куценко И. И., Чобанян А. Г., Хорольская А. Е. Эффективность комплексной терапии наружного генитального эндометриоза с использованием ронколейкина у больных, страдающих бесплодием. // Второй международный конгресс по репродук-

- тивной медицине «Репродуктивное здоровье семьи». — Москва: МедиаСфера, 2008. — С. 335–336. [Kutsenko I., Chobanyan A. G., Khorolskaya A. E. The effectiveness of the treatment of external genital endometriosis using Roncoleukin in patients suffering from infertility. // Second International Congress on Reproductive Medicine “Reproductive Family Health”. — Moscow: MediaSphere, 2008. — С. 335–336]
3. Сельков С. А., Павлов Р. В., Аксененко В. А. Использование Ронколейкина в комплексной терапии генитального эндометриоза // Пособие для врачей. «Издательство Н-Л», 2008., 85 с. [Selkov S. A., Pavlov R. V., Akseenenko V. A. The use of Roncoleukin in the treatment of genital endometriosis // Manual for doctors. “Publisher N-L”, 2008., 85 p.]
 4. Колесникова Н. В., Чобанян А. Г., Куценко И. И., Чудилова Г. А. Функциональные дефекты нейтрофильных гранулоцитов при наружном генитальном эндометриозе и их коррекция Ронколейкином. // Russian Journal of Immunology. — 2008. — Т. 2, N2–3, С. 292. [Kolesnikova N. V., Chobanyan A. G., Kutsenko I. I., Chudilova G. A. Functional defects of neutrophilic granulocytes with external genital endometriosis and their correction with Roncoleukin. // Russian Journal of Immunology. — 2008. — Т. 2, N2–3, С. 292.]
 5. Тихомиров А. Л. Эндометриоз — современные возможности фармакотерапии / А. Л. Тихомиров, И. Б. Манухин, М. А. Геворкян // Русский медицинский журнал. — 2013. — Т. 21, № 23. — С. 1134–1136. [Tikhomirov A. L. Endometriosis — modern possibilities of pharmacotherapy / A. L. Tikhomirov, I. B. Manukhin, M. A. Gevorkyan // Russian Medical Journal. — 2013. — Т. 21, № 23. — С. 1134–1136.]

EFFICIENCY OF THE APPLICATION OF IMMUNE CORRECTIVE THERAPY IN OUTSIDE GENITAL ENDOMETRIOSIS

© 2019 N. M. Magzumova^{1*}, D. A. Musakhodzhaeva², D. U. Ismoilova¹

*E-mail: dilym@mail.ru

¹Tashkent Medical Academy, Tashkent, Uzbekistan

²Institute of Human Immunology and Genomics, Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan, Tashkent, Uzbekistan

Received: 15.02.2019. Accepted: 27.02.2019

38 women with external genital endometriosis (NGE) of II–III degree were examined, which consisted of 2 groups: 1st group — 20 patients in whom Roncoleukin was injected into the peritoneal cavity during laparoscopy, and after surgery for 2nd, 4th Every day and then — 2 times a week for 3 weeks was administered intravenously at a dosage of 0.5 mg. The second group consisted of 18 women with NGE, in whom, after laparoscopy, buserelin depot was administered as an anti-relapse therapy with 3.75 mg intramuscularly once a month for 6 months. Cytokine levels (IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-8, TNF α and IFN γ) were studied in the peritoneal fluid in women with HEG before and after treatment. An imbalance of the studied cytokines was detected in patients, which was restored after the application of immunocorrection.

Key words: external genital endometriosis, Roncoleukin, cytokine

Authors:

Magzumova N. M., ✉ MD, Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Tashkent Medical Academy, Tashkent, Uzbekistan. E-mail: dilym@mail.ru;

Musakhodzhaeva D. A., Dr. of Biological Sciences, Head of Reproductive Immunology, Institute of Human Immunology and Human Genomics, Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan, Tashkent, Uzbekistan;

Ismoilova D. U., ass. Kaf. GP preparation of the Urgench branch of the Tashkent Medical Academy, Urgench, Tashkent, Uzbekistan.