

**КУЦЕНКО И.И.
БОРОВИКОВ И.О.
КРАВЦОВА Е.И.**

*Посвящается 100-летию
Кубанского государственного
медицинского университета*

ЦИТОКИНОТЕРАПИЯ В ГИНЕКОЛОГИИ

КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ

Издательство
ФГБОУ ВО КубГМУ
Минздрава России
Краснодар
2020

УДК 618.1:615.37

ББК 57.1:52.7

К 95

Авторы:

Куценко Ирина Игоревна – заведующий кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки Кубани

Боровиков Игорь Олегович – доцент кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, доктор медицинских наук, доцент

Кравцова Елена Иосифовна – доцент кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, кандидат медицинских наук, доцент

Рецензенты:

Сельков Сергей Алексеевич – заведующий Отделом иммунологии и межклеточных взаимодействий Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта», доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки России

Мальшикина Анна Ивановна – директор ФГБУ Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства им. В.И. Городкова, доктор медицинских наук, профессор

К 95 Цитокилотерапия в гинекологии. Клинический опыт. –

Издательство Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет», 2020, – 216 с.

Настоящее издание посвящено клиническому опыту применения рекомбинантного интерлейкина-2 человека при различной гинекологической патологии.

Во введении представлен краткий обзор основных классов цитокинов, их участие в механизмах воспалительных реакций, а также роли интерлейкина-2 в регуляции иммунного ответа.

В основной части обобщены результаты собственных исследований по клиническому применению препарата Ронколейкин® на базе кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Представлены показатели эффективности применения данного препарата, приведены рекомендации для врачей акушеров-гинекологов.

Материалы настоящего издания предназначены для врачей акушеров-гинекологов, клинических иммунологов, клинических ординаторов и студентов старших курсов медицинских вузов.

ISBN 978-5-903253-023-7

© Коллектив авторов, 2020

© Издательство ФГБОУ ВО

КубГМУ Минздрава России, 2020

Содержание

Список сокращений.....	4
Введение.....	7
Глава 1.	
Реализация воспалительного и иммунного ответа.....	9
1.1. Роль цитокинов в реализации иммунного ответа.....	18
1.2. РОНКОЛЕЙКИН®: фармакологическая характеристика.....	34
Глава 2.	
Цитокилотерапия в лечении доброкачественных заболеваний матки.....	42
2.1. Цитокилотерапия в лечении простых гиперплазий эндометрия в репродуктивном возрасте.....	42
2.2. Цитокилотерапия в комплексном лечении пациенток с бесплодием, ассоциированным с наружным генитальным эндометриозом.....	61
2.3. Цитокилотерапия в дифференцированной терапии синдрома хронической тазовой боли у больных перитонеальным эндометриозом.....	76
2.4. Цитокилотерапия в лечении аденомиоза.....	100
Глава 3.	
Цитокилотерапия в лечении инфекционных заболеваний женских половых органов.....	132
3.1. Цитокилотерапия при рецидивирующих (хронических) вульвовагинальных кандидозах.....	132
Глава 4.	
Цитокилотерапия при ассоциированных с вирусом папилломы человека (ВПЧ) поражениях урогенитального тракта у женщин....	150
4.1. Цитокилотерапия в лечении рецидивирующих генитальных кондилом.....	155
4.2. Цитокилотерапия в эффективном менеджменте латентных форм папилломавирусной инфекции и цервикальной интраэпителиальной неоплазии.....	167
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	195
Список использованной литературы.....	197

Список сокращений

1.	АПК	– антигенпрезентирующие клетки
2.	АПП	– абсолютный показатель поглощения
3.	ВАШ	– визуально-аналоговая шкала
4.	ВПЧ	– вирус папилломы человека
5.	ГЗТ	– гормональная заместительная терапия
6.	ГТФ	– гуанозинтрифосфат
7.	ДНГ	– диеногест
8.	ДНГ-КОК	– диеногест-содержащий комбинированный оральные контрацептив
9.	ИБ	– индекс бактерицидности
10.	ИППП	– инфекции, передающиеся половым путем
11.	ИФ	– интерферон
12.	ИФА	– иммуноферментный анализ
13.	КОК	– комбинированные оральные контрацептивы
14.	КФ	– кислая фосфатаза
15.	ЛГ	– лютеинизирующий гормон
16.	ЛС	– лапароскопия
17.	ЛТ	– личностная тревожность
18.	МПО	– миелопероксидаза
19.	МФ	– макрофаги
20.	МХА	– противовирусный белок МхА
21.	НГ	– нейтрофильные гранулоциты
22.	НГЭ	– наружный генитальный эндометриоз

23.	НЭ	– неспецифическая эстераза
24.	ПВИ	– папилломавирусная инфекция
25.	ПВИ	– провоспалительный индекс
26.	ПГЭ	– простые гиперплазии эндометрия
27.	ПЦР	– полимеразная цепная реакция
28.	ПЭ	– перитонеальный эндометриоз
29.	РАИЛ-1	– рецепторный антагонист интерлейкина-1
30.	РВВК	– рецидивирующий вульвовагинальный кандидоз
31.	РГК	– рецидивирующие генитальные кондиломы
32.	РЛДВМ	– раздельное лечебно-диагностическое выскабливание матки
33.	РТ	– реактивная тревожность
34.	ФАЛ	– фагоцитарная активность лейкоцитов
35.	ФИ	– фагоцитарный индекс
36.	ФСГ	– фолликулостимулирующий гормон
37.	ФЧ	– фагоцитарное число
38.	ХТБ	– хроническая тазовая боль
39.	ЦНС	– центральная нервная система
40.	ЦТЛ	– цитотоксические Т-лимфоциты
41.	ASC	– Американское общество по раку
42.	CD	– маркер кластера дифференцировки
43.	CIN	– цервикальная интраэпителиальная неоплазия
44.	DAMP	– молекулярный фрагмент, ассоциированный с повреждениями
45.	HSP	– молекулы теплового шока
46.	IFN	– интерферон
47.	Ig	– иммуноглобулин
48.	IL	– интерлейкин

- 49. IPC – интерферон-продуцирующие клетки
- 50. LAK – лимфокин-активированные киллеры
- 51. LSIL – плоскоклеточное интраэпителиальное поражение низкой степени тяжести
- 52. MHC – главный комплекс гистосовместимости
- 53. MICA – ген комплекса гистосовместимости, участвующий в реализации реакций врожденного и адаптивного иммунитета в качестве лигандов для рецепторов NK
- 54. MICB – ген комплекса гистосовместимости, участвующий в реализации реакций врожденного и адаптивного иммунитета в качестве лигандов для рецепторов NK
- 55. NK – натуральные киллеры
- 56. PAMP – патоген-ассоциированные молекулярные паттерны
- 57. Pap-мазки – мазки по Папаниколау
- 58. RAF-1 – RAF прото-онкогенная серин/треониновая протеинкиназа
- 59. Tfh – фолликулярные клетки кожи
- 60. TGF – трансформирующий фактор роста
- 61. Th – Т-хелперы
- 62. TLR – Толл-подобные рецепторы
- 63. TNF – фактор некроза опухолей
- 64. Treg – регуляторные Т-лимфоциты
- 65. ULBP – связывающий белок

Введение

Иммунная система является одной из трех интегрированных систем организма и совместно с эндокринной и нервной системами обеспечивает поддержание гомеостаза, корректируя влияния факторов внешней и внутренней среды.

Эндогенные цитокины – пептидные медиаторы иммунной природы – обеспечивают функционирование системы регуляторной интеграции организма, процессов обмена и энергопродукции в клетках и тканях. Регулируют процессы взаимодействия клеток иммунной системы, определяют интенсивность процессов пролиферации клеток и направленность их клеточной дифференцировки, организуют направленность и интенсивность реакции воспаления, отвечают за регуляцию адекватного васкулогенеза и гормонального гомеостаза.

Иммунологические дисфункции, в том числе и нарушения цитокиновой регуляции, имеют большое значение в патогенезе различных заболеваний, а изучение патогенеза изменений иммунного статуса при различной патологии открывает новые возможности патогенетической терапии.

Среди гинекологических заболеваний иммунологические нарушения сопровождают хронические воспалительные заболевания органов малого таза, вагинальные дисбиозы, вирусные и грибковые поражения гениталий, эндометриоз. Снижение иммунологической резистентности в женском организме проявляется в ослаблении компенсаторнозащитных меха-

низмов, торможении процессов регенерации тканей и восстановления нарушенных функций половой системы, влияет на фертильность.

При лечении гинекологической патологии значительные перспективы увеличения эффективности проводимой терапии связаны с использованием рекомбинантных цитокинов, которые за счет прямого влияния на цитокиновый баланс способствуют коррекции иммунных реакций организма на системном и местном уровне.

Данное издание посвящено обоснованию патогенетической направленности назначения рекомбинантных цитокинов при некоторых гинекологических заболеваниях, уточнение показаний к цитокинотерапии, оценке ее иммунологической и клинической эффективности.

Глава 1.

Реализация воспалительного и иммунного ответа

Оценивая современное состояние учения об иммунитете, академик РАН В.А. Черешнев (2011) сформулировал 7 основных положений:

1. Система иммунитета имеет двойственную структуру в соответствии с ее эволюционной историей. Она включает, во-первых, древний компонент – врожденный, базисный, или палеоиммунитет; во-вторых, более позднее филогенетическое приобретение – адаптивный, приобретенный, или неоиммунитет. Впервые адаптивная иммунная система появилась у челюстных рыб в виде лимфоцитов. Предполагается, что Т- и В-лимфоцитарный иммунитет возник при внедрении генов, кодирующих ферменты RAG-1/RAG-2, ответственные за рекомбинацию генов иммуноглобулинов и Т-клеточных рецепторов, в гаметы древних челюстных рыб в результате ретровирусной инфекции. Формирование лимфоидных органов стало необходимым условием обеспечения антигеннезависимой и антигензависимой дифференцировки Т- и В-лимфоцитов, что определило выживание позвоночных животных.

2. Врожденный иммунитет – наиболее ранний защитный механизм не только в эволюционном плане, но и по времени ответа на чужеродный агент. Скорость реакции гуморальных и клеточных компонентов врожденного иммунитета – секунды, минуты и часы, в то время как адаптивная иммунная реакция

проявляется лишь через несколько дней (начиная с 3-4 суток), так как требует пролиферации и дифференцировки клеток.

3. Адаптивная иммунная система включается лишь тогда, когда оказались неэффективными врожденные иммунные механизмы, которыми часто завершается иммунный ответ.

4. Условием включения адаптивного иммунитета является предварительная активация врожденного иммунитета, элиминация патогена приобретенным иммунитетом, обеспечивается эффекторными системами палеоиммунитета. При этом активация дендритных клеток и продукция провоспалительных цитокинов – необходимое условие запуска реакций адаптивного, или приобретенного, иммунитета. Обладая недостаточными собственными эффекторными механизмами, он использует эффекторные механизмы врожденного иммунитета, придавая им большую прицеленность и повышая их эффективность.

5. Функционирование врожденного иммунитета основано на распознавании образов патогенности, а адаптивного – индивидуальных антигенов. Образы патогенности – это не индивидуальные чужеродные субстанции, а общие структуры целых групп патогенных микроорганизмов, жизненно необходимые для их выживания, либо молекулы, образующиеся при повреждении собственных клеток. Их удаление обеспечивается с помощью комплекса реакций, важнейшей из которых является фагоцитоз. Приобретенный иммунитет основан на распознавании индивидуальных субстанций (антигенов), что придает адаптивным иммунным процессам высокую избирательность, однако создает риск развития аутоиммунного повреждения.

6. Особое преимущество адаптивного иммунитета – это наличие иммунологической памяти, т.е. способности более быстро и эффективно реагировать на повторное поступление антигена. В основе иммунологической памяти лежит увеличение численности Т- и В-клеток памяти в антигенспецифиче-

ских клонах в результате пролиферации. На феномене иммунологической памяти базируется современная вакцинопрофилактика инфекционных заболеваний.

7. Все активированные защитные факторы врожденного, базисного, и приобретенного, адаптивного, иммунитета в итоге реализуют свою эффекторную активность в очаге воспаления. Воспаление как основной, главный типовой патологический процесс является универсальным, генетически запрограммированным на любое флогогенное воздействие различной природы комплексом реакций на повреждение.

С позиций иммунологии биологическая роль воспаления заключается в концентрации различных защитных факторов в зоне повреждения и ликвидации в ней биологически агрессивного материала, а также в восстановлении структуры и функции поврежденной ткани. Расшифровка механизмов воспаления является фундаментальной проблемой общебиологического уровня, поскольку большинство (70-80%) заболеваний человека прямо ассоциированы с воспалительным процессом.

Общая последовательность участия иммунной системы в воспалении [В.А. Черешнев, М.В. Черешнева, 2011]:

- 1) Начало воспаления – первичное узнавание «чужого» и/или «измененного своего».
- 2) Процессинг, презентация антигена – вторичное распознавание «чужого».
- 3) Развитие адаптивного иммунного ответа.
- 4) Накопление иммунокомпетентных клеток и концентрация антител в очаге воспаления.
- 5) Деструкция иммунокомпетентными клетками и эффекторными молекулами антигенов и клеток, поврежденных патогеном.
- 6) Выведение продуктов распада общеорганизменными системами выделения.

7) Регенерация. Выздоровление.

В настоящее время возникла необходимость признать существование 2 групп таких агентов – 1) образцов (молекулярных паттернов) патогенности и 2) антигенов. Молекулярные паттерны патогенности – это либо общие молекулы, характерные для целых групп патогенных микроорганизмов, жизненно необходимые для их выживания, которые С. Janeway, R. Medzhitov (1996) предложили обозначать как патоген-ассоциированные молекулярные паттерны (pathogen-associated molecular pattern – PAMP), либо молекулы, образующиеся при повреждении собственных клеток. Первая подгруппа молекул в большинстве случаев связана с целыми группами микроорганизмов (вирусы, грамположительные и грамотрицательные бактерии, грибы, простейшие, паразиты) и может однозначно распознаваться как маркер «чужого». Вторая связана с повреждением своих собственных клеток и тканей, либо образуется при клеточном стрессе и является маркером «измененного своего» (damage-associated molecular pattern – DAMP). К ней относятся связанные с повреждением молекулы теплового шока (heat shock proteins – HSP), фибронектин, фибриноген, олигосахариды гиалуроновой кислоты, распознаваемые преимущественно рецепторами фагоцитирующих клеток. К этой же подгруппе относятся стрессорные молекулы (MICA, MICB, RAE-1, ULBP1, ULBP2, ULBP3), которые распознаются преимущественно рецепторами NK-клеток.

Протективные факторы иммунной защиты генерируются в иммунокомпетентных органах, а реализуют эффекты в очаге воспаления. Биологическая роль воспаления заключается в концентрации иммунокомпетентных клеток и защитных факторов в зоне альтерации и ликвидации там биологически агрессивного материала с восстановлением структуры и функции поврежденной ткани [В.А. Черешнев, Е.Ю. Гусев, 2001] (Рис. 1.1, Рис. 1.2).

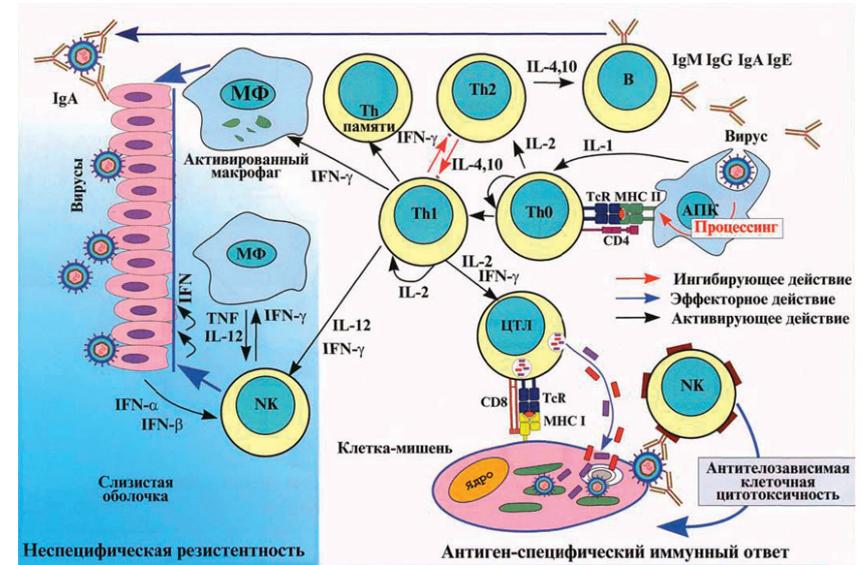


Рис. 1.1. Противовирусный иммунитет

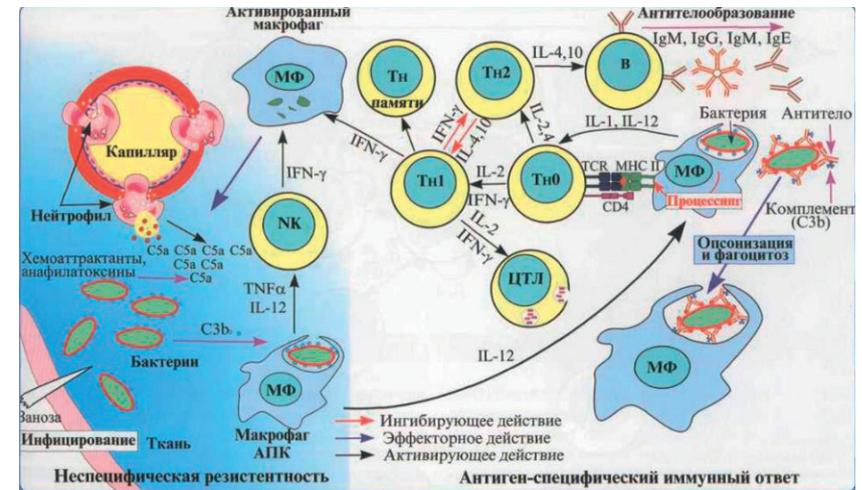


Рис. 1.2. Противобактериальный иммунитет

Наиболее важная роль во включении иммунных процессов принадлежит макрофагам. Благодаря наличию на поверхности и в цитоплазматических гранулах макрофагов рецепторов, распознающих образы патогенности, макрофаги фиксируют факт инфицирования, активируются и выделяют провоспалительные цитокины (IL-1b и IL-1a, IL-6, TNF α и TNF β), которые расширяют зону активации клеток врожденного иммунитета. Секреция цитокинов – первая реакция системы врожденного иммунитета на поступление патогенов. Цитокины обуславливают два следующих события: 1) вовлечение в сферу защитной реакции других клеток – эпителиальных, эндотелиальных, дендритных и т.д. – без обязательного их контакта с патогеном; 2) «организация» процесса эмиграции лейкоцитов из кровотока в очаг воспаления. Вторая линия защиты связана с началом развития адаптивного иммунного ответа. Ведущую роль в запуске последнего играют дендритные клетки, макрофаги и другие профессиональные антигенпрезентирующие клетки, относящиеся к подсистеме врожденного иммунитета и осуществляющие процессинг и презентацию антигена.

Дальнейшее определяется особенностями поступающего в организм антигена. Антиген захватывается дендритной клеткой, процессируется и в виде комплекса МНС (I или II классов) + пептид представляется специфическому клону Т-лимфоцитов. Зрелые Т-лимфоциты помимо Т-клеточного антигенраспознающего рецепторного комплекса несут на своей мембране корецепторные молекулы CD4 (Т-хелперы, корецептор к МНС II класса) или CD8 (цитотоксические Т-лимфоциты и их предшественники, корецептор к МНС I класса). После распознавания лиганда (антигенный пептид + МНС II класса) наивные Т-хелперы (Th) начинают дифференцироваться в субпопуляции зрелых Th1-, Th2-, Th9-, Th17-, Tfh-клеток. В зависимости от преимущественной активации тех или иных субпопуляций Th, которая во многом определяется цитокиновым микро-

окружением, возможна поляризация иммунного ответа с преимущественной активацией разных типов вторичных эффекторных клеток. Th1-тип иммунного ответа. В первом варианте Th1-ответа активированные после повторного контакта с антигенными пептидами в комплексе с МНС II класса (на поверхности макрофага или другой антигенпрезентирующей клетки) Th1-клетки реализуют свою активность путем взаимодействия с макрофагами, выступающими в качестве вторичных эффекторных клеток при реакции ГЗТ. Th1-клетки активируют макрофаги, передавая костимулирующий сигнал через взаимодействие CD154 (на поверхности Th1-клетки) с молекулой CD40 (на мембране макрофага), а также через секретлируемый ими цитокин IFN γ . Этот двунаправленный диалог приводит к мощной дополнительной активации макрофагов, усилению всех факторов микробицидности и формированию нового микробицидного агента – оксида азота. Благодаря экспрессии макрофагами индуцибельной NO-синтазы фагоцитоз становится завершенным. Помимо клеток моноцитарно-макрофагального ряда активированные Th1-клетки в качестве вторичных эффекторов используют и NK-клетки.

Второй вариант Th1-ответа реализуется через цитотоксические Т-лимфоциты (ЦТЛ). Эти клетки предназначены для защиты от вирусов и патогенов, живущих в цитозоле. Зрелые активные ЦТЛ и их наивные предшественники несут на своей мембране корецептор CD8, что позволяет распознавать «чужие» антигенные пептиды в комплексе с МНС I, которые представлены на мембране всех ядродержащих клеток организма (в отличие от МНС II, которые находятся на мембране только профессиональных антигенпрезентирующих клеток). Эта особенность позволяет ЦТЛ осуществлять эффективный надзор за вирусными инфекциями, опухолевой трансформацией, мутациями – процессами, которым могут быть подвержены любые ядродержащие клетки. Помощь от Th1-клеток

состоит, главным образом, в снабжении цитотоксических Т-лимфоцитов ростовым цитокином IL-2, необходимым для достаточного накопления этих клеток. ЦТЛ выполняют функцию киллеров: уничтожают инфицированные клетки вместе с патогеном, а также опухолевые, участвуют в отторжении трансплантатов. Остатки погибших клеток утилизируются макрофагами.

Антителообразование или гуморальный иммунный ответ, реализуется в трех вариантах:

- 1) тимусзависимый иммунный ответ с последовательным переключением при участии всех типов Th-клеток класса образующихся антител с IgM на IgG и на IgA;
- 2) тимусзависимый Th2-тип иммунного ответа с переключением класса синтезируемых антител на IgE и IgG4;
- 3) тимуснезависимый иммунный ответ с продукцией только IgM антител.

Первый вариант ответа развивается на большинство тимусзависимых антигенов. Для активации В-лимфоцитов, помимо антигенспецифического сигнала с антигенраспознающих В-клеточных рецепторов (распознающая часть рецептора у наивных В-лимфоцитов – мембранные IgM и IgG и способные, в отличие от Т-клеток, взаимодействовать с антигеном в нативной форме) необходимы сигналы со стороны Т-хелперов, реализуемые как за счет межклеточного контакта, так и короткодистантно при участии цитокинов. Контактные взаимодействия носят двунаправленный характер. С одной стороны, В-клетка сама выступает в роли антигенпрезентирующей клетки: поглотив антиген, обрабатывает его, встраивая антигенный пептид в состав молекулы МНС II-класса, презентует этот комплекс Т-хелперу. С другой стороны, она получает активирующий сигнал от Т-хелпера за счет взаимодействия CD40 (на мембране В-лимфоцита) с CD154 (на мембране Т-лимфоцита). В короткодистантных взаимодействиях последовательно участвуют ци-

токины многих субпопуляций Т-хелперов. Так, для образования из В-лимфоцитов плазматических клеток, продуцирующих антитела класса IgM, необходимы IL-2 (Th1-клетки), а также IL-4 и IL-5 (Th2-клетки), переключения на IgG – IFN γ (Th1-клетки), а на IgA – TGF- β (Th3-, nTreg-, iTreg-клетки). Ключевую роль в индукции пролиферации, дифференцировки в направлении плазматических клеток и переключения классов иммуноглобулинов играет IL-21, продуцирующийся Tfh-клетками. В эффекторных функциях образовавшихся антител, направленных на уничтожение прежде всего внеклеточных патогенов, участвуют клеточные и гуморальные системы врожденного иммунитета. Из них наиболее важную роль играют фагоцитирующие клетки и белки системы комплемента. Вторым вариантом ответа направлен на защиту от другой разновидности внеклеточных патогенов – макропаразитов (гельминтов), однако при этом защита обусловлена в наибольшей степени микрофагами – эозинофилами, которые привлекаются цитокинами IL-3, 5, 13, секретируемыми Th2-лимфоцитами, тучными клетками и базофилами. Помимо этого, в эффекторные реакции вовлечены тучные клетки и базофилы, выброс медиаторов которых запускает локальный воспалительный ответ. В условиях патологии при системном выбросе провоспалительных медиаторов тучными клетками развиваются аллергические реакции I типа. Переключение синтеза антител на классы IgE и IgG4 происходит на уровне В-лимфоцитов, главным образом при участии IL-4 и IL-13. Продуцируемый Th2-клетками IL-5 способен непосредственно активировать эффекторные функции эозинофилов без участия антител класса IgE. Третий вариант гуморального иммунного ответа развивается на тимуснезависимые антигены без участия Т-хелперов. К тимуснезависимым антигенам относятся бактериальные гетерополисахариды, характеризующиеся жесткой структурой и наличием часто повторяющихся антигенных детерминант. В ответе на эти антигены уча-

ствуют минорные субпопуляции В-клеток: В1-лимфоциты и В-лимфоциты маргинальной зоны селезенки.

Таким образом, в динамике адаптивного иммунного ответа помимо антител, как эффекторных молекул и цитотоксических Т-лимфоцитов, в элиминацию антигенов и клеток, несущих их, вовлекаются клеточные и гуморальные системы врожденного иммунитета. Главными клеточными эффекторами при реакциях Th1-типа выступают макрофаги и NK-клетки, при антителообразовании с продукцией IgM, IgG, IgA – нейтрофилы и макрофаги, при реакциях Th2-типа – эозинофилы, тучные клетки, базофилы и макрофаги.

1.1. Роль цитокинов в реализации иммунного ответа

Цитокины – самая многочисленная, наиболее важная и универсальная в функциональном отношении группа гуморальных факторов системы иммунитета, в равной степени важная для реализации врожденного и адаптивного иммунитета [А.А. Ярилин, 2010]. Цитокины можно определить, как белковые или полипептидные факторы, лишенные специфичности в отношении антигенов, продуцируемые преимущественно активированными клетками кроветворной и иммунной систем и опосредующие межклеточные взаимодействия при кроветворении, воспалении, иммунных процессах и межсистемных коммуникациях. В 1979 г. на симпозиуме по лимфокинам в Швейцарии установили правила идентификации факторов этой группы, которым присвоили групповое название «интерлейкины» (IL). Тогда же свои названия получили два первых члена этой группы молекул – IL-1 и IL-2.

Провоспалительные цитокины

Цитокины – ключевые гуморальные факторы воспаления, необходимые для реализации защитных функций врожденного иммунитета. В развитии воспаления участвуют три группы цитокинов – воспалительные, или провоспалительные цитокины, хемокины, колониестимулирующие факторы, а также функционально связанные факторы IL-12 и IFN γ . Цитокинам также принадлежит важная роль в подавлении и сдерживании воспалительной реакции. К противовоспалительным цитокинам относят трансформирующий фактор роста β (TGF β), IL-10; часто роль противовоспалительного фактора играет IL-4 [А.А. Ярилин, 2010].

Выделяют три основных представителя группы провоспалительных цитокинов – TNF α , IL-1 и IL-6. Эти цитокины продуцируются в основном активированными моноцитами и макрофагами преимущественно в очаге воспаления, также они могут вырабатываться нейтрофилами, дендритными клетками, активированными В-, NK- и Т-лимфоцитами. В очаге проникновения патогенов цитокины первыми начинают синтезировать местные воспалительные макрофаги. Затем к синтезу провоспалительных цитокинов подключаются стимулированные продуктами микроорганизмов и факторами воспаления эпителиальные, эндотелиальные, синовиальные, глиальные клетки, фибробласты. Гены цитокинов относят к индуцибельным – естественные индукторы их экспрессии – патогены и их продукты, действующие через TLR и другие патогенраспознающие рецепторы. В то же время некоторые провоспалительные цитокины (IL-1, TNF α) сами способны индуцировать синтез провоспалительных цитокинов.

Провоспалительные цитокины синтезируются и секретируются достаточно быстро. Синтез цитокинов конкретной клеткой продолжается довольно непродолжительное время – обычно немногим больше суток. Основная роль данной груп-

пы цитокинов - организация воспалительной реакции за счет усиления экспрессии молекул адгезии на эндотелиальных клетках, а также на самих лейкоцитах, что приводит к миграции в очаг воспаления лейкоцитов из кровяного русла. Кроме того, они индуцируют усиление кислородного метаболизма клеток, экспрессии ими рецепторов для цитокинов и других факторов воспаления, стимуляцию выработки цитокинов, бактерицидных пептидов и т.д. Провоспалительные цитокины оказывают преимущественно местное действие. На системном уровне провоспалительные цитокины стимулируют продукцию белков острой фазы, вызывают повышение температуры тела, действуют на эндокринную и нервную системы, а в высоких дозах приводят к развитию патологических эффектов (плоть до шока, подобного септическому).

IL-1 – собирательное обозначение семейства белков, включающего более 11 молекул. Функция большинства из них неизвестна, однако 5 молекул – IL-1 α (по современной классификации – IL-1F1), IL-1 β (IL-1F2), IL-1RA (IL-1F3), IL-18 (IL-1F4) и IL-33 (IL-1F11) – активные цитокины. IL-1 α и IL-1 β традиционно называют IL-1, поскольку они взаимодействуют с одним и тем же рецептором и их эффекты неразличимы. Мишенями IL-1 потенциально могут быть любые клетки организма. В наибольшей степени его действие затрагивает эндотелиальные клетки, все виды лейкоцитов, клетки хрящевой и костной тканей, синовиальные и эпителиальные клетки, многие разновидности нервных клеток. Под влиянием IL-1 происходит индукция экспрессии больше 100 генов; с его участием реализуется больше 50 различных биологических реакций. Основные эффекты IL-1 вызывают эмиграцию лейкоцитов и активацию их фагоцитарной и бактерицидной активности. IL-1 оказывает многоплановое действие на клетки не только врожденного, но и адаптивного иммунитета, обычно стимулируя проявления и того, и другого. IL-1 обладает множеством системных эффек-

тов. Он стимулирует выработку гепатоцитами белков острой фазы, при действии на центр терморегуляции гипоталамуса вызывает развитие лихорадки, участвует в развитии системных проявлений воспалительного процесса (например, в недомогании, снижении аппетита, сонливости, адинамии), что связано с действием IL-1 на ЦНС. Усиливая экспрессию рецепторов для колониестимулирующих факторов, IL-1 способствует усилению гемопоэза, с чем связано его радиозащитное действие. IL-1 стимулирует выход из костного мозга лейкоцитов, в первую очередь нейтрофилов, в том числе незрелых, что приводит к появлению при воспалении лейкоцитоза и сдвигу лейкоцитарной формулы влево. Дублирование IL-1 эффектов бактериальных продуктов связано с потребностью в многократном воспроизведении активирующего эффекта патогенов без их диссеминации. Микроорганизмы стимулируют только клетки, находящиеся в непосредственной близости от места проникновения, прежде всего локальные макрофаги. Затем тот же эффект многократно воспроизводится молекулами IL-1 β . Выполнение IL-1 указанной функции облегчается экспрессией их рецепторов почти всеми клетками организма при активации (происходит прежде всего в очаге воспаления).

Фактор некроза опухоли-альфа (ФНО α или TNF α) – представитель другого семейства иммунологически значимых белков. Основные продуценты TNF α , как и IL-1 – моноциты и макрофаги. Его секретируют также нейтрофилы, эндотелиальные и эпителиальные клетки, эозинофилы, тучные клетки, В- и Т-лимфоциты при их вовлечении в воспалительный процесс. TNF α выявляют в кровотоке раньше других провоспалительных цитокинов – уже через 20-30 минут после индукции воспаления, что связано со «сбрасыванием» клетками мембранной формы молекулы, а возможно также с выбросом TNF α в составе содержимого гранул. Как и IL-1, TNF α усиливает экспрессию молекул адгезии, синтез провоспалительных цитокинов и хе-

мокинов, белков острой фазы, ферментов фагоцитарных клеток и т.д. Наряду с IL-1, TNF α участвует в формировании всех основных местных, а также некоторых системных проявлений воспаления. Он активирует эндотелиальные клетки, стимулирует ангиогенез, усиливает миграцию и активирует лейкоциты. TNF α в большей степени, чем IL-1, влияет на активацию и пролиферацию лимфоцитов. В комбинации с IFN γ , TNF α индуцирует активность NO-синтазы фагоцитов, что значительно усиливает их бактерицидный потенциал. TNF α стимулирует пролиферацию фибробластов, способствуя заживлению ран. При повышенной локальной выработке TNF α преобладают процессы повреждения тканей, проявляющиеся развитием геморрагического некроза. Повышенное высвобождение TNF α и его накопление в циркуляции, например, при действии высоких доз бактериальных суперантигенов, вызывает развитие тяжелой патологии – септического шока. Таким образом, действие TNF α , направленное на выполнение защитной функции и поддержание гомеостаза, может сопровождаться тяжелыми токсическими эффектами (местными и системными), нередко служащими причиной смерти.

IL-6 – провоспалительный цитокин широкого действия. Он участвует в индукции практически всего комплекса местных проявлений воспаления. Он влияет на миграцию фагоцитов, усиливая выработку СС-хемокинов, привлекающих моноциты и лимфоциты, и ослабляя продукцию СХС-хемокинов, привлекающих нейтрофилы. Провоспалительные эффекты IL-6 выражены слабее, чем у IL-1 и TNF α , в противоположность которым он не усиливает, а угнетает выработку провоспалительных цитокинов (IL-1, TNF α и IL-6) и хемокинов клетками, вовлеченными в воспалительный процесс. Таким образом, IL-6 сочетает свойства про- и противовоспалительных цитокинов и участвует не только в развитии, но и в ограничении воспалительной реакции. Данный цитокин является основным факто-

ром, индуцирующим в гепатоцитах экспрессию генов белков острой фазы, и влияет на различные этапы гемопоэза, в том числе на пролиферацию и дифференцировку стволовых клеток. Он служит ростовым фактором незрелых плазматических клеток, существенно усиливая гуморальный иммунный ответ. IL-6 влияет также на Т-лимфоциты, повышая активность цитотоксических Т-клеток.

IL-12 был идентифицирован по способности активировать NK-клетки, вызывать пролиферацию Т-лимфоцитов и индуцировать синтез IFN γ . Он занимает особое место в ряду цитокинов, вырабатываемых клетками системы врожденного иммунитета, поскольку, как и его главные продуценты – дендритные клетки, служит связующим звеном между врожденным и адаптивным иммунитетом. С другой стороны, IL-12 входит в тандем IL-12–IFN γ , которому принадлежит ключевая роль в осуществлении иммунной защиты от внутриклеточных патогенов. «Полномасштабный» IL-12 секретируют активированные моноциты, макрофаги, миелоидные дендритные клетки, нейтрофилы, эпителиальные клетки барьерных тканей. Индукторы выработки IL-12 – прежде всего патогены, распознаваемые TLR и другими паттернраспознающими рецепторами. Выработку IL-12 усиливают IL-1, IFN γ , а также межклеточные взаимодействия, опосредованные CD40-CD154 и другими парами молекул семейств – TNF-рецепторов. Рецептор IL-12 сильнее всего экспрессирован на NK-клетках, активированных Th1-клетках и цитотоксических Т-лимфоцитах и в меньшей степени – на дендритных клетках. Экспрессия рецептора IL-12 активированными Т-клетками усиливается под влиянием IL-12, IFN γ , IFN α , TNF α и при костимуляции через рецептор CD28. Главная функция IL-12, обусловленная его способностью стимулировать цитотоксические лимфоциты (NK и Т) и индуцировать дифференцировку Th1-клеток – запуск клеточных механизмов защиты от внутриклеточных патогенов. IL-12 дей-

ствует на НК-клетки уже на ранних стадиях иммунных процессов, усиливая пролиферацию и цитотоксическую активность НК-клеток, а позже – цитотоксических Т-лимфоцитов и синтез всеми этими клетками IFN γ . Несколько позже IL-12 индуцирует дифференцировку Th1-клеток, тоже продуцирующих IFN γ . Одновременно IL-12 подавляет дифференцировку Th2-клеток и ослабляет выработку клетками В-ряда антител классов IgE и IgA. Действуя на дендритные и другие АПК IL-12, индуцирует экспрессию костимулирующих молекул (CD80/86, и др.), а также продуктов МНС-II АПК. Таким образом, IL-12 играет связующую роль между врожденным и адаптивным иммунитетом и усиливает иммунные механизмы, ответственные за защиту от внутриклеточных патогенов и опухолей.

Интерфероны

Интерфероны образуют автономную группу цитокинов. Общее свойство интерферонов – наличие у них противовирусной активности. В то же время, подобно другим цитокинам, они участвуют в регуляции иммунных процессов. Сочетание этих свойств делает интерфероны важными факторами врожденного (а в случае IFN γ еще и адаптивного) иммунитета и служит основанием для широкого применения интерферонов в качестве лечебных препаратов. Интерфероны были открыты в 1957 г. А. Isaacs и J. Lindemann, как гуморальные факторы, опосредующие интерференцию вирусов – индуцируемую вирусами неспецифическую резистентность, распространяющуюся не только на вирус-индуктор, но и на другие вирусы. В 70-е годы были описаны варианты интерферонов – типы I и II, продуцируемые разными клетками под влиянием различных стимулов. Тогда же были обнаружены регуляторные функции интерферонов, что послужило основанием для причисления этой группы факторов к цитокинам. Клонирование генов интерферонов и получение рекомбинантных продуктов

дало начало биотехнологическому производству этих молекул и значительно расширило возможности их использования в клинической практике. Интерфероны оказались первыми описанными цитокинами и первыми цитокинами, применяемыми в практике. В настоящее время выделяют у человека 9 видов интерферонов. По способности взаимодействовать с 3 типами рецепторов их объединяют в 3 семейства. Больше всего видов принадлежит к интерферонам I типа: IFN α , IFN β , IFN δ , IFN ϵ , IFN κ , IFN τ , IFN ω . Тип II, ранее обозначавшийся как иммунный интерферон, включает единственный член – IFN γ . Тип III содержит 3 представителя – $\lambda 1$, $\lambda 2$ и $\lambda 3$, называемые также IL-29, IL-28A и IL-28B соответственно.

Основной источник интерферонов I типа – плазмоцитоподобные предшественники дендритных клеток – естественные интерферон-продуцирующие клетки (IPC – interferon-producing cells). Другой источник IFN α – моноциты/макрофаги. Кроме того, IFN α секретируют эпителиальные клетки, фибробласты, а при вирусной инфекции – все инфицированные ядросодержащие клетки. Фибробласты и эпителиальные клетки – основные продуценты IFN β , его вырабатывают также моноциты и макрофаги. Поскольку гены интерферонов относятся к индуцибельным, для запуска синтеза и секреции этих факторов требуется активация клеток. Индукторы интерферонов разных типов прежде всего физиологические активаторы клеток-продуцентов, т.е. молекулы, связывающиеся с мембранными рецепторами макрофагов, фибробластов и других клеток, что в норме вызывает активацию клеток. Основные индукторы интерферонов I типа – РНК вирусов, а также бактериальная ДНК.

Наиболее важное свойство интерферонов – их способность оказывать прямое противовирусное действие. Противовирусная активность наиболее высока у интерферонов типа I (α , ω , β). У IFN γ этот тип активности выражен значитель-

но слабее. Для реализации противовирусного действия интерферонов необходима экспрессия ряда генов. Один из эффектов интерферонов типов I и III состоит в индукции экспрессии гена протеинкиназы R, контролирующей процессы транскрипции и трансляции. Другой механизм противовирусного действия интерферонов связан с экспрессией генов, кодирующих 2'5'-олигонуклеотидсинтетазу. Третий путь реализации противовирусного действия интерферонов связан с индукцией белков MxA. Эти белки семейства динаминов обладают активностью ГТФазы.

Интерфероны I и III типов способны усиливать защиту от внутриклеточных патогенов (не только вирусов, но и микобактерий, грибов, одноклеточных паразитов). К числу патогенов, в защите от которых показана роль интерферонов I типа, относят микобактерии, хламидии, токсоплазмы, кандиды, трипаносомы. В основе защитных свойств интерферонов, а также их противоопухолевой активности лежит способность интерферонов I типа (особенно IFN α) усиливать активность клеток врожденного иммунитета. Не являясь классическими провоспалительными цитокинами, интерфероны I типа способствуют развитию воспаления, усиливая экспрессию молекул адгезии, фагоцитарную и бактерицидную активность макрофагов. Они стимулируют активность дендритных клеток, естественных киллеров и цитотоксических Т-лимфоцитов. Важную роль играет также иммунорегуляторная активность интерферонов, проявляющаяся преимущественно в усилении Th1-зависимого клеточного иммунитета. Как часть цитокиновой сети, интерфероны I типа влияют на экспрессию ряда цитокинов (например, IL-12, IFN γ , IL-15), а также их рецепторов; причем характер действия (усиление/ослабление) может варьировать в зависимости от дозы интерферона или исходного уровня выработки цитокина. Важно отметить, что интерфероны I типа усиливают экспрессию продуктов генов MHC-I. Это

свойство необходимо учитывать при использовании IFN α для лечения вирусных заболеваний и опухолей, поскольку усиление экспрессии MHC-I повышает эффективность цитотоксических Т-лимфоцитов, но подавляет активность NK-клеток.

Цитокины, контролирующие и опосредующие адаптивные реакции лимфоцитов

В реакциях адаптивного иммунитета используются цитокины, которые вырабатываются главным образом лимфоидными клетками (т.е. лимфокины). К ним относят основной ростовой фактор Т-лимфоцитов IL-2, обеспечивающий пролиферативную экспансию клонов Т-клеток, а также цитокины, участвующие в индукции и выполнении функций различных субпопуляций Т-хелперов.

IL-2. Это первый открытый лимфокин. Основные продуценты IL-2 – CD4+ Т-лимфоциты. IL-2 образуют также цитотоксические CD8+ Т-лимфоциты и некоторые другие клетки. Наиболее активно CD4+ Т-клетки продуцируют IL-2 на начальном этапе после активации (стадия Th0) до дифференцировки на субпопуляции. Из субпопуляций CD4+ Т-клеток его вырабатывают только Th1-клетки. IL-2 вызывает два основных физиологических эффекта – индуцирует антигензависимую пролиферацию всех разновидностей Т-клеток и способствует дифференцировке некоторых функциональных субпопуляций лимфоцитов – цитотоксических лимфоцитов, регуляторных Т-клеток. Спектр мишеней этого фактора довольно узок. К ним относят Т-лимфоциты и естественные киллеры, а также В-лимфоциты. IL-2 применяют в качестве главного фактора для поддержания длительной пролиферации Т-клеток с последующим их клонированием и получением постоянных культур клонов Т-лимфоцитов. Особенно чувствительны к действию IL-2 цитотоксические CD8+ Т-лимфоциты, для дифференцировки которых он необходим. IL-2 усиливает цитотоксическую эффектив-

ность NK-клеток, существенно расширяя спектр мишеней, на которые действуют формирующиеся под его влиянием клетки (LAK-клетки). IL-2 выступает в качестве кофактора пролиферации активированных В-лимфоцитов, способствует повышению функциональной активности моноцитов, экспрессирующих рецептор для IL-2 состава $\beta\gamma$. Наконец, IL-2 влияет на гемопоез, усиливая образование тромбоцитов и эозинофилов и ослабляя миело- и эритропоез, а также способствуя формированию экстрамедуллярных очагов гемопоеза. Также IL-2 служит незаменимым фактором индукции дифференцировки естественных регуляторных Т-лимфоцитов и главным фактором роста этих клеток.

IL-4. Основные продуценты IL-4 – Th2-клетки. Как отмечалось выше, его вырабатывают также тучные клетки, базофилы, эозинофилы, NK- и NKT-клетки, а также дендритные клетки (DC-2) – преимущественно спонтанно. IL-1, IL-2, а также глюкокортикоиды усиливают выработку IL-4. Основные мишени IL-4 – В-лимфоциты. На одной покоящейся В-клетке содержится 200–300 высокоаффинных рецепторов, их число значительно возрастает после активации. IL-4 служит основным ростовым фактором для В-лимфоцитов. Он может вызвать их пролиферацию без дополнительных стимулов. IL-4 вызывает усиление экспрессии на В-клетках рецептора Fc ϵ RII (CD23), который стимулирует синтез IgE. Усиливающее действие на синтез IgE и способность поддерживать пролиферацию тучных клеток обуславливает участие IL-4 в патогенезе аллергических заболеваний. Для Т-лимфоцитов IL-4 служит «запасным» ростовым фактором – он может замещать ростовое действие IL-2. К этому действию IL-4 чувствительны CD8+ Т-лимфоциты и Th2-клетки, для которых он служит основным фактором роста. Кроме того, IL-4 – единственный цитокин, способный индуцировать дифференцировку Th2-клеток. Действуя на CD8+ Т-клетки, он индуцирует развитие цитотоксических Т-лимфоцитов, секре-

тирующих IL-4 и другие Th2-цитокины. IL-4 служит функциональным антагонистом IFN γ , как при непосредственном действии на клетки (он подавляет выработку IFN γ и ослабляет некоторые его эффекты), так и при индукции образования Th2-клеток. Однако в некоторых случаях (например, при индукции и усилении экспрессии на клетках молекул MHC-II) эти цитокины проявляют синергизм. Сочетание антагонизма и синергизма выявляют и в функциональных взаимоотношениях IL-4 с IL-2. Подавляя активность макрофагов и синтез ими IL-1, TNF α , IL-6 и других провоспалительных цитокинов, IL-4 выступает в роли противовоспалительного цитокина. В то же время он усиливает цитотоксическую активность макрофагов и миграцию нейтрофилов в очаг воспаления. Выступая в качестве основного фактора аллергических процессов, он способствует развитию аллергического воспаления. Кроме того, IL-4 стимулирует гемопоез, в частности выработку колониестимулирующих факторов. Описаны его противоопухолевые эффекты. Таким образом, IL-4 возглавляет список Th2-цитокинов и факторов, индуцирующих неклассический тип воспаления – аллергическое воспаление. Он служит также главным ростовым цитокином В-клеток и фактором, ответственным за переключение изотипов, тем самым способствуя развитию гуморального иммунного ответа.

IL-13 относят к группе Th2-цитокинов. Его вырабатывают Th2-клетки, эозинофилы и тучные клетки. Спектр его эффектов весьма широк – мишенями IL-13 служат не только В-лимфоциты и эозинофилы (что обычно для Th2-цитокинов), но и гладкомышечные клетки, продуцирующие слизь бокаловидные и другие эпителиальные клетки слизистых оболочек. Будучи способным воспроизводить большинство эффектов IL-4 при аллергии немедленного типа, IL-13 может выполнять при этих реакциях также более специальные функции. Так, он отвечает за усиление продукции слизи, спазм гладкой муску-

латоры бронхов и, наконец, за изменение строения стенки бронхов, обозначаемое как ремоделирование. В результате IL-13 рассматривают как наиболее важный и универсальный по спектру действия эффектор аллергических реакций немедленного типа.

Цитотоксический Т-клеточный иммунный ответ

Цитотоксический иммунный ответ осуществляют Т-лимфоциты, экспрессирующие корецептор CD8. Это определяет главную особенность процесса распознавания антигенов при цитотоксическом ответе: антигенный пептид презентуется в составе молекул МНС-I. Особая важность этого варианта распознавания обусловлена тем, что, в отличие от молекул МНС-II, молекулы МНС-I локализуются на всех ядродержащих клетках организма, а не только на специализированных АПК. Вторая особенность этой формы иммунного ответа состоит в том, что в основе его эффекторных механизмов лежит контактный цитолиз, т.е. та же форма цитолиза, которая характерна для естественных киллеров – лимфоидных клеток врожденного иммунитета. Фактически цитотоксические Т-лимфоциты дублируют функции естественных киллеров, однако Т-клетки реализуют контактный цитолиз на основе специфического распознавания конкретных антигенов возбудителя и формируют иммунологическую память. Цитотоксический иммунный ответ проходит в 4 этапа: I – презентация дендритными клетками антигена CD8+ Т-лимфоцитам, приводящая к их активации; II – IL-2-зависимая пролиферация CD8+ Т-клеток, аутокринная или индуцируемая CD4+ Т-лимфоцитами; III – дифференцировка CD8+ Т-клеток в цитотоксические Т-лимфоциты (CTL), сопутствующая пролиферации; IV – реализация цитолиза клеток-мишеней.

Распознавание антигенного пептида и активация CD8+ Т-клеток

Вирусом может быть инфицирована практически любая клетка организма. Однако запуск цитотоксического иммунного ответа при контакте CD8+ Т-лимфоцита с любой инфицированной клеткой, не являющейся при этом АПК, невозможен в связи с отсутствием костимуляции. Активация CD8+ Т-клетки с последующей дифференцировкой в Т-киллер (цитотоксический Т-лимфоцит) возможна только при презентации ей АПК антигенного пептида в составе молекулы МНС-I (при первичном иммунном ответе – дендритной). В типичном случае вирус или его антигены попадают в АПК в результате эндоцитоза и оказываются в компартменте МНС, что приводит к встраиванию антигенного пептида в молекулы МНС-II. Противоречие разрешается благодаря срабатыванию механизма перекрестной презентации, состоящего в транспортировке антигенного материала из компартмента МIIC в цитозоль или непосредственно в эндоплазматический ретикулум, в котором происходит встраивание фрагментов антигена внеклеточного происхождения в молекулы МНС-I. Это создает возможность распознавания такого пептида CD8+ Т-клетками – будущими цитотоксическими Т-лимфоцитами. Презентация пептида CD8+ Т-клетке также осуществляется с участием иммунного синапса и включает обязательную костимуляцию за счет взаимодействия молекулы CD28 Т-лимфоцита с костимулирующими молекулами CD80 и CD86 АПК.

Роль Т-хелперов и IL-2 в ответе CD8+ Т-клеток

Показано, что для развития эффективного противовирусного ответа CD8+ Т-клетки должны получить стимулы от CD4+ Т-клеток. Они включают контактную и гуморальную составляющие. Контактные стимулы Т-хелперы передают через костимулирующую молекулу CD40, гуморальные – через рецепторы для IL-2. Спектр генов, экспрессируемых при активации

CD8+ и CD4+ Т-клетками, сходен, но не идентичен. Помимо включения в случае CD8+ клеток дифференцировочной программы, обеспечивающей реализацию механизмов цитолиза, эта разница касается преимущественно степени экспрессии гена IL-2. Активированные CD8+ Т-клетки экспрессируют в большом количестве α -цепь рецептора для IL-2, что приводит к формированию его высокоаффинной формы. Однако сам ген IL-2 экспрессируется слабее, чем в CD4+ Т-клетках. Выраженность экспрессии гена IL-2 зависит от интенсивности стимуляции дендритными клетками в процессе презентации антигена. В результате уровень секреции IL-2 может существенно варьировать и в разной степени обеспечивать потребность в этом цитокине на этапе пролиферативной экспансии клонов Т-лимфоцитов. Именно степень самообеспечения активированных CD8+ Т-клеток аутокринным ростовым фактором (IL-2) определяет роль Т-хелперов в развитии цитотоксических Т-лимфоцитов и цитотоксического иммунного ответа в целом. Если CD8+ Т-клетки при распознавании презентируемого им дендритными клетками пептида получают достаточно сильный сигнал, развивающиеся цитотоксические Т-лимфоциты активно секретируют IL-2, полностью обеспечивая свою потребность в этом факторе. При более слабой стимуляции синтез IL-2 Т-киллерами менее интенсивный, поэтому возникает потребность в экзогенном IL-2, источником которого служат CD4+ Т-хелперы. Этим роль Т-хелперов в цитотоксическом ответе не ограничивается. Они секретируют IFN γ , усиливающий экспрессию молекул МНС обоих классов. Действуя на дендритные или другие АПК, IFN γ повышает число мембранных молекул МНС-I на их поверхности, что влечет за собой повышение числа мембранных молекул, несущих антигенный пептид, а, следовательно, увеличивает число взаимодействий с TCR и делает передачу сигнала более интенсивной. Аналогичным действием обладают интерфероны класса

I, продуцируемые плазматоцитными дендритными клетками и макрофагами. IL-12, секретируемый макрофагами и дендритными клетками, усиливает экспрессию как молекул МНС, так и костимулирующих молекул. В результате повышения эффективности презентации CD8+ Т-клетки получают стимул, достаточный для индукции синтеза необходимого количества IL-2.

Таким образом, хотя CD8+ Т-клетки, вовлекаемые в цитотоксический иммунный ответ, способны действовать самостоятельно, они могут нуждаться в помощи со стороны Т-хелперов, дендритных клеток и макрофагов. Прежде всего эта помощь состоит в обеспечении CD8+ Т-клеток ростовым фактором IL-2 для эффективной пролиферативной экспансии клонов, участвующих в иммунном ответе. Интенсивность деления активированных CD8+ Т-клеток выше, чем любых других лимфоцитов, вовлекаемых в иммунный ответ. Пролиферация обеспечивает увеличение численности цитотоксических Т-клеток в 50000 раз, чего достаточно для реализации их эффекторной функции.

Таким образом, основное назначение иммунной системы - защита организма от патогенов. В этой защите участвуют механизмы врожденного и адаптивного иммунитета: первые полностью обеспечивают ее начальные этапы (первая линия защиты), вторые играют ключевую роль в повышении ее эффективности и специфичности иммунных процессов в эффекторной фазе иммунного ответа и при формировании иммунологической памяти.

В связи со всем вышеперечисленным, на базах кафедр акушерства, гинекологии и перинатологии и иммунологии, клинической иммунологии, аллергологии и лабораторной диагностики ФПК и ППС ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России было проведено комплексное исследование по влиянию цитокинотерапии на различную гинекологическую патологию. В работе с пациентками соблюдались этические принци-

пы, предъявляемые Хельсинкской декларацией ВМА «Этические принципы научных и медицинских исследований с участием человека» (с поправками 2008 года), «Правилами клинической практики в Российской Федерации» (Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ №266 от 19.06.2003 г.), Национальным стандартом РФ «Надлежащая клиническая практика» (2005). Все пациентки дали информированное согласие на участие в исследовании и публикацию его результатов в открытой печати, ознакомлены с целью и дизайном работы.

1.2. РОНКОЛЕЙКИН®: ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

Разрешён к применению с 31.08.1995, в педиатрии – с 06.02.2008.

ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению препарата (Интерлейкин-2 человека рекомбинантный), Раствор для внутривенного и подкожного введения

Регистрационный номер

ЛС-001810 от 27.07.2011

Торговое название

Ронколейкин®

Группировочное название

Интерлейкин-2

Лекарственная форма

раствор для инфузий и подкожного введения

Состав 1 мл раствора:

активные вещества: интерлейкин-2 человека рекомбинантный 0,25 мг, 0,5 мг или 1 мг (=250 000 МЕ / 500 000 МЕ / 1 000 000 МЕ);

вспомогательные вещества: натрия лаурилсульфат – 2,5 мг / 5 мг / 10 мг; маннитол – 12,5 мг / 25 мг / 50 мг; дитиотреитол – 0,08 мг; аммония гидрокарбонат – 0,79 мг; вода для инъекций – до 1 мл.

Описание

Препарат представляет собой прозрачную бесцветную или светло-желтого цвета жидкость. При хранении при температуре 2°C до 8°C возможно выпадение кристаллов натрия лаурилсульфата, которые должны растворяться при комнатной температуре в течение 30 мин. Для ускорения растворения можно наклонять ампулу, избегая резкого перемешивания жидкости и пенообразования.

Характеристика препарата

Активный компонент препарата – рекомбинантный интерлейкин-2 человека (рИЛ-2), является полным структурным и функциональным аналогом эндогенного интерлейкина-2, выделен из клеток рекомбинантного штамма дрожжей *Saccharomyces cerevisiae*; представлен восстановленной формой молекулы.

Фармакотерапевтическая группа

Цитокин

Код АТХ

L03AC

Фармакологические (иммунобиологические) свойства

Интерлейкин-2 продуцируется субпопуляцией Т-лимфоцитов (Т-хелперы I) в ответ на антигенную стимуляцию. Синтезированный ИЛ-2 воздействует на Т-лимфоциты, усиливая их пролиферацию и последующий синтез ИЛ-2. Биологические эффекты ИЛ-2 опосредуются его связыванием со специфическими рецепторами, представленными на различных клеточных мишенях.

ИЛ-2 направленно влияет на рост, дифференцировку и активацию Т- и В-лимфоцитов, моноцитов, макрофагов, олигодендроглиальных клеток, клеток Лангерганса. От его присутствия зависит развитие цитолитической активности натуральных киллеров и цитотоксических Т-лимфоцитов. ИЛ-2 вызывает образование лимфокин-активированных киллеров и активирует опухоль-инфильтрирующие клетки.

Расширение спектра лизирующего действия эффекторных клеток обуславливает элиминацию разнообразных патогенных микроорганизмов, инфицированных и малигнизированных клеток, что обеспечивает иммунную защиту, направленную против опухолевых клеток, а также возбудителей вирусной, бактериальной и грибковой инфекции.

Показания к применению

В составе комплексной терапии у взрослых:

- обычный переменный иммунодефицит;
- комбинированный иммунодефицит;
- острый перитонит;
- острый панкреатит;
- остеомиелит;
- эндометрит;
- тяжелая пневмония;
- сепсис;

- послеродовой сепсис;
 - туберкулез легких;
 - другие генерализованные и тяжелые локализованные инфекции;
 - инфицированные термические и химические ожоги;
 - диссеминированные и местнораспространенные формы почечноклеточного рака.
- у детей с 0 лет:
- обычный переменный иммунодефицит;
 - комбинированный иммунодефицит;
 - острый перитонит;
 - острый панкреатит;
 - остеомиелит;
 - тяжелая пневмония;
 - бактериальный сепсис новорожденных;
 - сепсис;
 - другие генерализованные и тяжелые локализованные инфекции.

Противопоказания для применения

Повышенная чувствительность к интерлейкину-2 или любому компоненту препарата в анамнезе; аллергия к дрожжам; беременность; аутоиммунные заболевания, сердечная недостаточность III ст., легочно-сердечная недостаточность III ст., метастатическое поражение головного мозга, терминальная стадия почечноклеточного рака.

С осторожностью при хронической почечной недостаточности, декомпенсированной печеночной недостаточности.

Способ применения и режим дозирования

Ронколейкин® вводят 1 раз в сутки подкожно или внутривенно капельно по 0,5 – 1,0 мг с интервалами 1–3 дня, на курс – 1–3 введения. Для внутривенного введения препарат из ампу-

лы переносят в 400 мл изотонического раствора натрия хлорида для инъекций. Инфузия всего объема раствора осуществляется капельно в течение 4–6 часов. Раствор препарата должен быть прозрачным, бесцветным и не содержать посторонних включений.

Иммунотерапию Ронколейкином® проводят после завершения неотложных и срочных оперативных вмешательств, направленных на устранение жизнеугрожающих последствий основного заболевания/травмы, санации и адекватного дренирования инфекционного очага.

При лечении тяжелого сепсиса проводят от одного до трех курсов Ронколейкина®. Курс включает 2 в/в инфузии в дозе 0,5 мг через день. Критерием для назначения второго и третьего курсов Ронколейкина® является сохраняющаяся в ходе лечения лимфопения (абсолютная и/или относительная).

При впервые выявленном инфильтративном деструктивном туберкулезе легких – 3 в/в инфузии Ронколейкина® в дозе 0,5 мг с интервалом 48 часов на фоне специфической полихимиотерапии.

Для предоперационной подготовки при прогрессирующем фиброзно-кавернозном туберкулезе (ФКТ) легких на фоне специфической полихимиотерапии:

при одностороннем ФКТ – 3 в/в введения Ронколейкина® по 1 мг с интервалом 48 часов;

при распространенном ФКТ легких с двусторонней очаговой диссеминацией – 7 в/в введений Ронколейкина®: 3 введения в течение первой недели по 1 мг с интервалом 48 часов, далее по 1 мг два раза в неделю в течение двух недель. Рекомендуемый курс иммунотерапии должен быть завершен за 7–10 дней до оперативного вмешательства.

Назначение Ронколейкина® при туберкулезе легких нецелесообразно при дефиците массы тела более 30 %.

Курс лечения Ронколейкином® диссеминированных и местнораспространенных форм почечноклеточного рака включает:

– однократное п/к или в/в введение препарата в дозе 0,5 мг за 24 часа до операции;

– в составе 8-недельного курса иммунохимиотерапии по 2,0 мг в/в через день в течение первых четырех недель лечения. Повторные курсы проводят через 1 - 2 мес.

У детей Ронколейкин® применяют внутривенно капельно. Схемы применения соответствуют таковым у взрослых. Препарат разводят в натрия хлорида растворе изотоническом 0,9% для инъекций. Разовая доза препарата и объем изотонического раствора у детей зависит от возраста:

– от 0 до 1 мес. – 0,1 мг в 30-50 мл раствора;

– от 1 мес. до 1 года – 0,125 мг в 100 мл раствора;

– от 1 года до 7 лет – 0,25 мг в 200 мл раствора;

– старше 7 лет – 0,5 мг в 200 мл раствора;

– старше 14 лет – 0,5 мг в 400 мл раствора.

Симптомы передозировки, меры по оказанию помощи при передозировке

Проявления передозировки наблюдались при разовой дозе Ронколейкина® выше 7 мг в виде лихорадки, нарушения ритма сердца, гипотонии, дерматологических аллергических реакций. Данные побочные явления купируются после отмены введения препарата, при необходимости проводится симптоматическая терапия.

Возможные побочные действия

В отдельных случаях в процессе введения Ронколейкина® возможно появление кратковременного озноба и повышение температуры тела, что купируется обычными терапевтическими средствами и не является основанием для прерыва-

ния введения препарата, а также курса лечения. При подкожном введении препарата отмечались местные реакции – болезненность, уплотнение, покраснение в месте инъекции.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Лечение препаратом Ронколейкин® можно сочетать с лечением всеми другими лекарственными средствами. При применении Ронколейкина® на фоне длительной терапии препаратами глюкокортикостероидов активность действия препарата может снижаться. Ронколейкин® нельзя смешивать с другими лекарственными препаратами в одном шприце или флаконе.

Форма выпуска

Раствор для инфузий и подкожного введения в ампулах по 1 мл в дозах по 1 мг рИЛ-2 (1 000 000 МЕ), 0,5 мг рИЛ-2 (500 000 МЕ) или 0,25 мг рИЛ-2 (250 000 МЕ) по 3 или 5 ампул в пачке, в которую вложена Инструкция по применению.

Влияние на способность управлять транспортными средствами

Специальных исследований влияния препарата на способность управлять транспортными средствами и использовать сложное оборудование не проводилось. В случае развития нежелательных реакций со стороны органа зрения и/или снижения способности к концентрации внимания и быстроты реакции пациентам рекомендуется воздержаться от управления транспортными средствами или работы со сложным оборудованием до разрешения указанных нежелательных реакций.

Срок годности

Срок годности – 2 года.

По истечении срока годности препарат не использовать.

Условия хранения

Препарат хранят при температуре от 2°C до 8°C. Допускается транспортировка при температуре от 9°C до 25°C в течение 10 суток.

Хранить в недоступном для детей месте.

Условия отпуска из аптек

Отпускается по рецепту.

Владелец регистрационного удостоверения:

ООО «СТРАТЕГИЯ», Россия, г. Санкт-Петербург

Производитель:

ООО «НПК «БИОТЕХ»

Адрес фирмы ООО «НПК «БИОТЕХ»

и принятия претензий:

198516, Россия, г. Санкт-Петербург, г. Петергоф, Санкт-Петербургский пр., д. 60, литер А. Тел./факс +7 (812) 331-43-91

Глава 2.

Цитокиноterapia в лечении доброкачественных заболеваний матки

2.1 Цитокиноterapia в лечении простых гиперплазий эндометрия в репродуктивном возрасте

Гиперпластические процессы эндометрия являются одними из распространенных гинекологических заболеваний и встречаются у 10–15% больных. В последние годы отмечен рост этой патологии у женщин репродуктивного возраста, что обуславливает особую актуальность проблемы у данного контингента больных как с позиций профилактики рака эндометрия, так и с позиций восстановления и сохранения репродуктивной функции [Л.В. Адамян, 2015, А.Л. Унанян, и соавт., 2018., Е.А. Шакирова, О.А. Зотова, 2016., Ю.А. Медведева, 2010; Н.В. Бочкарева, Л.А. Колomieц, А.Л. Чернышова, 2010]. Среди различных видов гиперплазий наиболее часто (41,6%) встречаются простые гиперплазии эндометрия (ПГЭ) без атипии. 37,9% из них как раз и приходится на пациенток репродуктивного возраста [Д.В. Бабурин, А.Л. Унанян, и соавт., 2017., И.В. Пономаренко, Н.А. Демакова, О.Б. Алтухова, 2016.].

Традиционно ведущее значение в патогенезе гиперпластических процессов эндометрия у пациенток репродуктивного возраста отводилось воздействию повышенных концен-

траций эстрогенов, возникающих на фоне отсутствия или недостаточного антиэстрогенного влияния прогестерона, что связывали с возрастанием числа молодых женщин с нейроэндокринными расстройствами, сопровождающимися нарушениями обмена веществ, неблагоприятной экологической обстановкой, ростом числа хронических соматических заболеваний со снижением иммунитета [А.Л. Унанян, И.С. Сидорова, 2018].

Между тем, накопленный к настоящему времени научный и клинический опыт, свидетельствует о возможности развития гиперпластических процессов эндометрия у молодых женщин в рамках сохраненных гормональных соотношений [Л.В. Ткаченко, Н.И. Свиридова, Л.В. Исаева, 2016]. При этом для реализации своих эффектов в тканях-мишенях эстрогены используют множество вне- и внутриклеточных посредников, нарушения в работе которых приводят к изменению действия эстрогенов на органы мишени [И.А. Кузьо, А.В. Евсеев, М.М. Баударбекова, 2015, О.В. Лысенко, Т.А. Рождественская, 2015]. Одними из основных медиаторов межклеточных взаимодействий являются цитокины, участвующие в гормональной стимуляции пролиферации, регуляции ангиогенеза и апоптоза. На современном этапе появились исследования о роли воспаления и иммунных нарушений в генезе гиперпластических процессов матки [M. Gotte, B. Greve, R. Kelsch, et al., 2011, Y. Wu, S. Liu, H. Xin, et al. 2011, О.В. Лысенко, 2014]. Однако вопрос о месте воспаления и роли иммунных дисфункций в патогенезе гиперпластических процессов эндометрия остается дискуссионным, поскольку результаты научных исследований немногочисленны и неоднозначны [X. Zhou, Y. P. Zhou, G. R. Huang, et al., 2011, E. Yilmaz, O. Celik, Y. C. Simsek, 2012, Л.В. Адамян, 2015]. При этом представления о патогенезе гиперпластических процессов в эндометрии не ограничиваются традиционными концепциями «гиперэстрогении». По-видимому, патологическую транс-

формацию слизистой оболочки тела матки необходимо рассматривать как сложный и многофакторный биологический процесс. Учитывая вышесказанное, особое значение приобретает дальнейшее изучение инфекционных агентов и воспалительных изменений эндометрия у больных гиперпластическими процессами эндометрия. Исходя из существенной роли цитокинов и их рецепторов в процессах, связанных с трансформацией клеток [I. Kryczek, S. Liu, M. Roh, et al., 2012, E.B. Махина, А.К. Пичигина, Е.В. Колдышева, О.П. Молодых, Е.Л. Лушникова, 2014], целесообразно оценить в сравнительном аспекте состояние цитокинового профиля на системном (периферическая кровь) и локальном (биоптат эндометрия) уровнях у больных с простыми гиперплазиями эндометрия (ПГЭ). При этом уточнение патогенетических механизмов гиперпластических процессов эндометрия позволяют обосновать с методологических позиций лечебную тактику.

Несмотря на значительное число исследований, посвященных различным аспектам проблемы гиперпластических процессов эндометрия, терапия ПГЭ по-прежнему представляет значительные трудности. Об этом свидетельствует высокая частота рецидивов, значительное количество оперативных вмешательств, нарушение репродуктивной функции, что требует поиска новых подходов к лечению данного заболевания. Основным подходом к лечению простых гиперпластических процессов эндометрия в репродуктивном периоде является пайпель-биопсия эндометрия с последующей гормонотерапией [Л.В. Адамян, 2015].

На современном этапе разработка новых перспективных подходов к терапии ПГЭ базируется на сведениях о значимости состояния иммунного статуса при данной патологии. Это диктует необходимость обоснования введения в комплекс лечения адекватной, патогенетически значимой иммуномодули-

рующей терапии [А.Л. Унанян, И.С. Сидорова, 2018, О.В. Лысенко, Т.А. Рождественская, 2015, О.В. Лысенко, 2014].

В рамках исследования влияния цитокиноterapia на эффективность лечения гиперпластических процессов эндометрия на кафедре акушерства, гинекологии и перинатологии и кафедре клинической иммунологии, аллергологии и лабораторной диагностики ФПК и ППС ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России проведена научно-исследовательская работа «Комплексная терапия простых гиперпластических процессов эндометрия у больных репродуктивного возраста с использованием иммунокоррекции» (исполнитель – аспирант кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии – Сафронова Ю.С., научные руководители – заведующая кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии, д.м.н., профессор Куценко И.И.; профессор кафедры клинической иммунологии, аллергологии и лабораторной диагностики ФПК и ППС, д.б.н., профессор Колесникова Н.В.). Цель исследования - повышение эффективности лечения простых гиперпластических процессов эндометрия у пациенток репродуктивного возраста путем разработки патогенетически обоснованной комплексной терапии с включением иммунокоррекции.

Было проведено клинико-иммунологическое обследование 158 женщин в возрасте от 21 до 40 лет, из них 138 больным ПГЭ без признаков атипии и 20 условно здоровым женщинам (группа иммунологического контроля). Диагноз ПГЭ был установлен на основании данных анамнеза, жалоб больных, клинико-лабораторного обследования, бактериологического исследования биоптата эндометрия, трансабдоминального и трансвагинального ультразвукового исследования органов малого таза (УЗИ), проведения офисной гистероскопии с пайпель-биопсией эндометрия и подтвержденным патоморфологическим исследованием биоптата эндометрия. При гистологической верификации диагноза ПГЭ у 53,6% больных

была установлена диффузная гиперплазия эндометрия (простая гиперплазия эндометрия без атипии), у 46,4% – очаговая форма (простая гиперплазия эндометрия без атипии на фоне секреторного эндометрия) ПГЭ [Ю.С. Сафронова, 2012]. Дополнительно проводилось бактериологическое исследование биоптата эндометрия.

Объектом иммунологического обследования была периферическая кровь и биоптаты эндометрия у больных ПГЭ; периферическая кровь и аспират из полости матки условно здоровых женщин. Твердофазным иммуноферментным методом с использованием тест-наборов «Вектор-Бест» (Новосибирск) на иммуноферментном анализаторе ANTHOS 2010 (Австрия) оценивали содержание интерлейкина-1 β (IL-1 β), интерлейкина-6 (ИЛ-6), фактора некроза опухоли- α (TNF α), интерлейкина-4 (IL-4), интерлейкина-2 (IL-2), интерлейкина-10 (IL-10).

На основании клинико-иммунологического обследования была разработана современная комплексная терапия ПГЭ с применением рекомбинантного IL-2 (Ронколейкина®). Для оценки эффективности предлагаемой терапии все пациентки были разделены на две клинические группы:

- основная группа (70 пациенток) – в дополнение к традиционной терапии получавших Ронколейкин®,
- группа сравнения (68 пациенток) – получавших только традиционную терапию.

Учитывая выявленные нами различия в исходных клинико-иммунологических показателях, в зависимости от наличия или отсутствия инфекционного агента в полости матки, в каждой из этих групп были выделены 2 подгруппы: I подгруппа – больные ПГЭ без наличия инфекционного агента; II подгруппа – больные ПГЭ с наличием инфекционного агента. Так, в основную группу вошли: I подгруппа – 28 пациенток, II подгруппа – 42 пациентки; группу сравнения составили: I подгруппа – 24 пациенток, II подгруппа – 44 пациентки. Включе-

ние больных в ту или иную группу проводилось методом случайной выборки и по основным параметрам (возрасту, наступлению менархе, гинекологическому и соматическому анамнезу, статусу, длительности течения) достоверных различий в группах выявлено не было.

После получения результатов гистологического и бактериологического исследования пациенткам с обнаружением инфекта в полости матки проводилась антибактериальная терапия, соответствующая чувствительности микроорганизмов. В большинстве случаев использовался цефтриаксон 2,0 г внутримышечно в течение 7 дней. В качестве гормональной терапии пациенткам обеих клинических групп назначалась шестимесячная терапия комбинированными оральными контрацептивами (этинилэстрадиол 30 мкг + гестоден 0,075 мг) в циклическом режиме. В основной группе дополнительно к гормональной терапии назначался Ронколейкин®. Сразу после оперативного этапа, на 3 и 5 сутки послеоперационного периода вводили 0,5 мг Ронколейкина®, растворенного в 2 мл воды для инъекций подкожно по 1,0 мл в две точки нижней части передней брюшной стенки.

Оценка клинической и иммунологической эффективности терапии проводилась по следующим критериям: наличие нарушений менструальной функции (метроррагии, меноррагии, менометроррагии); наличие бесплодия; ультразвуковые критерии; цитокиновый статус. Клиническая эффективность лечения оценивалась через 1, 6 и 12 месяцев после окончания курса лечения. Иммунологическая эффективность оценивалась через 1 и 6 месяцев после окончания курса терапии.

Исходя из полученных данных о состоянии цитокинового профиля на локальном и системном уровнях, в качестве маркерных показателей для дальнейшего мониторинга и контроля эффективности сравниваемых видов терапии использовали полученные данные расчета провоспалительного

индекса ($PVI = (IL-1\beta + IL-6 + TNF\alpha) / (IL-10 + IL-4)$). Учитывая однонаправленные отличия концентрации ИЛ-2 и величины ПВИ как на системном, так и на локальном уровнях и достоверные их отличия на системном уровне от таковых в контроле, для оценки эффективности проводимой терапии лишь использование показателей только периферической крови.

В ходе проведенного исследования, перед проведением офисной гистероскопии, из влагалища и цервикального канала ни у одной больной ПГЭ патологической флоры не было выделено, при этом из полости матки при отсутствии специфической инфекции, в том числе вирусов, у 62,3% больных ПГЭ были выделены возбудители неспецифической этиологии в количестве более чем 10⁵-7 КОЭ/мл. Наиболее часто микробная флора была представлена *Enterococcus faecalis* и *Escherichia coli* – у 44,9% пациенток. Моноинфекция была выявлена у 24,6% больных, в остальных случаях диагностирована микстинфекция в виде комбинации 2-3 возбудителей [Ю.С. Сафронова, 2012].

Проведенное иммунологическое обследование на системном и локальном уровнях, у всех больных с ПГЭ выявило изменения цитокинового баланса, выраженность и направленность которого определялась системным или локальным уровнем их продукции, провоспалительной или противовоспалительной природой цитокинов, а также наличием неспецифической инфекции в полости матки (таб. 1). В частности, для провоспалительных цитокинов периферической крови характерным являлось существенное возрастание их концентрации. Достоверное увеличение концентрации провоспалительных ИЛ-1 β и TNF α отмечено только при ПГЭ с наличием инфекта ($p \leq 0,05$), а увеличение концентрации ИЛ-6 имело место в обеих клинических подгруппах относительно контроля, при достоверном увеличении концентрации данного цитокина в

подгруппе с инфектом относительно подгруппы без инфекта, как на системном, так и на локальном уровнях ($p \leq 0,05$).

Достоверное снижение уровня содержания противовоспалительных цитокинов – ИЛ-4 и ИЛ-10 в периферической крови было наиболее выраженным при ПГЭ с наличием инфекта ($p \leq 0,05$). На местном уровне выявлено, что при ПГЭ с наличием инфекционного фактора, наблюдалось более высокое содержание провоспалительных цитокинов, в особенности, ИЛ-1 β и ИЛ-6 ($p \leq 0,05$) (Табл. 2.1.1). При отсутствии инфекции у пациенток с ПГЭ изменения цитокинового баланса имели сходный характер, однако выявлялось более выраженное увеличение концентрации ИЛ-10 ($p \leq 0,05$) и более низкий уровень содержания ИЛ-4 по сравнению с периферической кровью [Ю.С. Сафронова, 2012]. Наиболее объективным и достоверным критерием состояния цитокинового профиля при ПГЭ явился провоспалительный индекс (ПВИ), рассчитываемый по формуле $(IL-1\beta + IL-6 + TNF\alpha) / (IL-10 + IL-4)$. Величина ПВИ однонаправленно возрастала как в периферической крови ($p \leq 0,05$), так и в эндометрии ($p > 0,05$). Существенным является тот факт, что только при наличии инфекционного фактора имело место достоверно значимое увеличение ПВИ как на системном, так и на локальном уровнях относительно контроля ($p \leq 0,05$).

Концентрация регуляторного цитокина – ИЛ-2 значительно превышала контрольный уровень только в периферической крови ($p \leq 0,05$), тогда как в эндометрии, независимо от наличия инфекта, его концентрация находилась в пределах контрольных значений ($p > 0,05$), что в условиях гиперпластического процесса эндометрия является фактором, не обеспечивающим адекватный апоптоз. Это согласуется с современным представлением об ИЛ-2 как о регуляторе апоптотической гибели иммунокомпетентных клеток: в зависимости от его концентрации, типа клеток-мишеней, условий микроокружения он приводит к усиленному апоптозу клеток [С.А. Сельков, 2010, А.С. Симбирцев, 2019].

Таблица 2.1.1

Показатели цитокинового статуса на системном и локальном уровне у больных с ПГЭ пг/мл ($M \pm m$, p) (n=138)

[Н.В. Колесникова, И.И. Куценко, Ю.С. Сафронова, 2011]

Показатели (пг/мл)	ПГЭ с наличием внутриматочной инфекции (n=86)		ПГЭ с отсутствием внутриматочной инфекции (n=52)		Контроль (n=20)	
	ПК	соскоб эндометрия	ПК	соскоб эндометрия	ПК	аспират
IL-1 β	3,13 \pm 0,49*	5,92 \pm 0,91*	2,65 \pm 0,65*	5,51 \pm 1,08	1,60 \pm 0,05	4,42 \pm 0,35#
IL-6	8,18 \pm 1,26*	53,33 \pm 4,31*	6,74 \pm 0,43*>	24,54 \pm 6,79*>	2,70 \pm 0,21	18,11 \pm 1,34#
TNF α	1,74 \pm 0,65*	3,21 \pm 0,94*	1,62 \pm 0,20*	2,53 \pm 0,65	0,59 \pm 0,07	1,98 \pm 0,15#
IL-10	8,95 \pm 1,43*	23,25 \pm 1,36	14,30 \pm 1,36>	26,47 \pm 2,25*	16,1 \pm 2,10	19,76 \pm 1,58#
IL-4	1,37 \pm 0,36*	1,67 \pm 0,49*	1,51 \pm 0,44*>	0,99 \pm 0,11>	3,24 \pm 0,29	0,78 \pm 0,09#
IL-2	9,32 \pm 1,07*	11,72 \pm 1,07	11,82 \pm 1,67*>	14,24 \pm 1,64	2,80 \pm 0,06	12,12 \pm 1,25#
ПВИ	0,62 \pm 0,04*	2,22 \pm 0,23*	0,51 \pm 0,07*>	1,34 \pm 0,16>	0,20 \pm 0,10	1,20 \pm 0,14

Примечание: * – достоверность отличий относительно контроля ($p \leq 0,05$) > достоверность отличия между клиническими группами (ПГЭ с инфекцией и без инфекции) ($p \leq 0,05$) # достоверность отличий в местной и системной продукции цитокинов группы контроля ($p \leq 0,05$)

Проведенный корреляционный анализ показал, что имеются существенные различия между иммунными показателями в подгруппах с наличием инфекта и без такового. Высокая коррелятивная взаимосвязь выявлена по параметрам TNF α – $r=0,78$ и $0,69$ в периферической крови и соскобе эндометрия соответственно ($p \leq 0,01$) и IL-1 β – $r=0,66$ ($p \leq 0,01$) только в соскобе эндометрия, что указывает на усиление пролиферативной активности эндометрия в подгруппе больных с наличием инфекта. Средняя коррелятивная взаимосвязь по данным периферической крови выявлена по параметрам IL-1 β – $r=0,46$ ($p \leq 0,01$), IL-4 – $r=0,59$ ($p \leq 0,01$), ПВИ – $r=0,31$ ($p \leq 0,01$), такая же коррелятивная взаимосвязь по параметрам ПВИ выявлена и по данным в соскобе эндометрия. Слабая коррелятивная взаимосвязь была определена по параметру IL-2 – $r=0,16$ ($p \leq 0,05$) в периферической крови и IL-10 – $r=-0,23$ ($p \leq 0,01$) в соскобе эндометрия. Обратная коррелятивная связь по параметру IL-

10 в соскобе эндометрия указывает на угнетение противовоспалительного звена цитокинов при нарушении микробиоценоза полости матки. Очевидно, что наличие большого количества коррелятивных связей между показателями цитокинов в подгруппах с наличием инфекта и без такового свидетельствует об усугублении цитокинового дисбаланса как в периферической крови, так и в соскобе эндометрия при наличии инфекционного агента. Таким образом, коррелятивные связи по большинству параметров исследуемых цитокинов, а также по рассчитанному ПВИ указывают на стойкие иммунные взаимоотношения, направленность которых усиливается при наличии инфекционного агента в полости матки.

Полученные данные об изменении системного и локального иммунитета явились патогенетическим обоснованием для разработки комплексной терапии ПГЭ, включающей в себя наряду с современными традиционными методами, введение рекомбинантного IL-2 (Ронколейкина®), обладающего плейотропной активностью в отношении основных звеньев иммунитета. Многогранность биологической активности IL-2, эффекты усиления его влияния на местные факторы иммунологической защиты, в том числе на функциональную активность фагоцитирующих клеток, позволяет, при его применении в качестве иммуномодулятора, рассчитывать не только на коррекцию проявлений иммунной недостаточности, но и на оптимизацию функционирования всей системы иммунитета и адекватному ее взаимодействию с другими системами организма.

В ходе исследования был проведен сравнительный анализ клинико-иммунологической эффективности традиционного лечения ПГЭ и предлагаемой комплексной терапии в группах, сформированных методом случайной выборки. После окончания курса терапии в обеих группах имела место положительная клиническая динамика, хотя степень выраженности эффективности в зависимости от метода терапии значи-

тельно отличалась. До начала лечения жалобы на нарушения менструальной функции предъявляли все пациентки. Основной жалобой являлись метроррагии – у 53,5% больных в группе дополнительно к традиционной терапии получавших Ронколейкин® и у 46,5% больных, получавших только традиционную терапию. В обеих клинических группах у всех пациенток через 1 месяц после окончания гормональной терапии данный симптом не наблюдался ($P \leq 0,05$).

Однако через 6 месяцев после окончания гормональной терапии в основной группе, как в подгруппе с отсутствием инфекционного фактора, так и в подгруппе с наличием инфекции данный симптом также отсутствовал ($P \leq 0,05$), а в группе сравнения отмечался рецидив метроррагии у 2,9% пациенток в подгруппе с отсутствием инфекционных факторов и у 5,9% больных с наличием инфекции. К концу периода наблюдения в основной группе отмечался рецидив данного симптома всего у 2,8% пациенток подгруппы с отсутствием инфекта и у 1,4% – в подгруппе с наличием инфекционных факторов ($P \leq 0,05$), в то время как, в группе сравнения к данному периоду мониторинга рецидив наблюдался еще у 2,9% и 4,4% соответственно (рис. 2.1.1). Таким образом, восстановление менструальной функции по симптому метроррагия в основной группе отмечалось более, чем в 3 раза чаще, относительно группы, получавшей только традиционную терапию.

Аналогичная динамика характерна и для симптома меноррагии. В основной группе, в подгруппе с отсутствием инфекционных факторов к 1 и 6 месяцу наблюдения данный симптом полностью отсутствовал, а к концу периода мониторинга отмечался рецидив у 1,4% больных ($P \leq 0,05$). В подгруппе с наличием инфекта через 1 месяц после окончания гормональной терапии также ни в одном случае меноррагии не наблюдались, к 6-12 месяцам отмечался рецидив только у 2,8% пациенток ($P \leq 0,05$). В то время как в группе сравнения к 1-му ме-

сяцу после отмены гормонотерапии жалобы на меноррагию предъявляли 1,5% пациенток подгруппы с отсутствием инфекта и 2,9% больных в подгруппе с наличием инфекционного фактора. В подгруппе без инфекции рецидив данного симптома наблюдался еще у 4,4% больных к концу периода наблюдений, а в подгруппе с наличием инфекционных агентов к концу первого полугодия отмечался рецидив у 1,5% и у 2,9% больных к концу года.

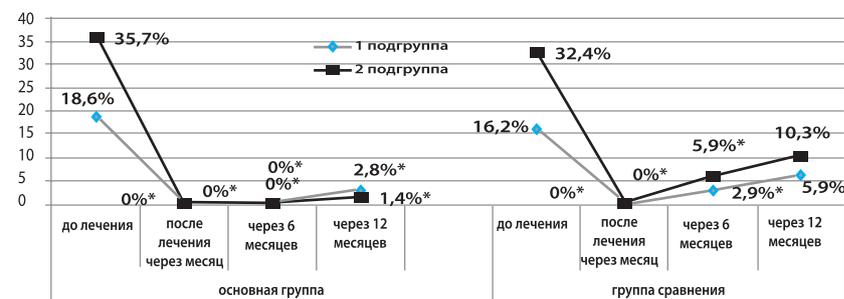


Рис. 2.1.1. Динамика симптома метроррагии в процессе мониторинга в клинических группах (n=138) [И.И. Куценко, Ю.С. Сафронова, 2011]

* - достоверность отличий относительно исходного уровня ($p \leq 0,05$)

Таким образом, по симптому меноррагии также отмечалась достоверная положительная разница в основной клинической группе – практически полное исчезновение данного симптома и незначительное количество рецидивов (4,2% больных), тогда как в группе традиционной терапии рецидив отмечен у 11,8% пациенток ($P \leq 0,05$) (рис. 2.1.2).

Максимальная положительная динамика отмечалась в группе, дополнительно получавших Ронколейкин® по симптому менометроррагия. Так, после проведенного лечения ни у одной пациентки в течение всего периода мониторинга этот симптом более не наблюдался ($P \leq 0,05$).

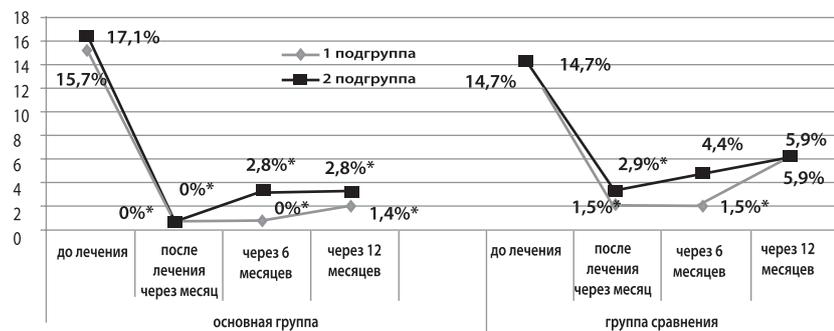


Рис. 2.1.2. Динамика симптома меноррагии в процессе мониторинга в клинических группах (n=138) [И.И. Куценко, Ю.С. Сафронова, 2011]

* - достоверность отличий относительно исходного уровня ($p \leq 0,05$)

В группе сравнения в течение первого полугодия у 1,5% больных был отмечен рецидив в подгруппе с отсутствием инфекта и у 2,9% – в подгруппе с наличием инфекта. К концу периода мониторинга еще 1 (1,5%) пациентка в подгруппе с наличием инфекции начала предъявлять жалобы на менометроррагии (рис. 2.1.3).

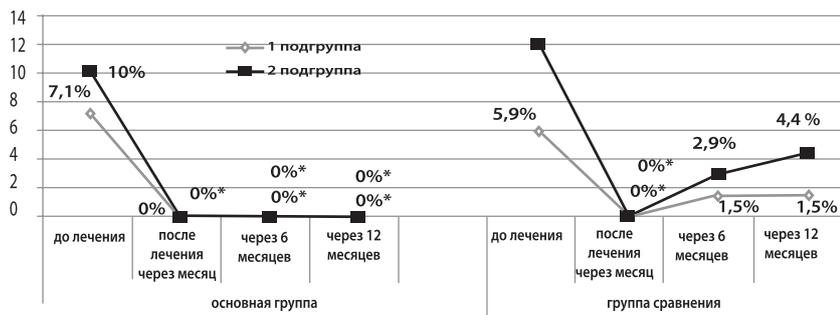


Рис. 2.1.3 Динамика симптома менометроррагии в процессе мониторинга в клинических группах (n=138) [И.И. Куценко, Ю.С. Сафронова, 2011]

* - достоверность отличий относительно исходного уровня ($p \leq 0,05$)

До начала лечения бесплодием страдали 18,8% пациенток. Наступление беременности наблюдалось в обеих кли-

нических группах в течение всего периода наблюдения (рис 2.1.4). В группе, получавших Ронколейкин®, в подгруппе с отсутствием инфектов через полгода после окончания основного курса терапии фертильность была восстановлена у 7,2% пациенток ($P \leq 0,05$). В группе, получавших только традиционную терапию, к концу периода мониторинга беременность наступила только у 4,4% больных в подгруппе с отсутствием инфекционного агента и у 1 (1,4%) пациентки с наличием инфекционного фактора.



Рис. 2.1.4. Динамика бесплодия в процессе мониторинга в клинических группах (n=138) [И.И. Куценко, Ю.С. Сафронова, 2011]

* - достоверность отличий относительно исходного уровня ($p \leq 0,05$)

Таким образом, за год наблюдения больные ПГЭ, получавшие в дополнение к традиционной терапии Ронколейкин®, реализовали свое желание забеременеть почти в 2 раза чаще.

По данным ультразвукового исследования до начала лечения у всех больных (100%) имели место УЗ-признаки гиперплазии эндометрия. Через месяц после окончания гормональной терапии ни в одном случае в обеих группах не выявлялись УЗ-маркеры наличия гиперпластических процессов эндометрия ($p \leq 0,01$). Отсутствие этих маркеров также отмечалось в основной группе в течение всего первого полугодия после проведенного лечения ($p \leq 0,01$). В то время, как в группе сравнения к концу первого полугодия у 1,4% больных уже отмеча-

лись эхографические признаки гиперплазий ($p \leq 0,05$). К концу периода мониторинга у 2,2% больных основной группы и еще 3,6% больных группы сравнения были выявлены УЗ-признаки ГПЭ ($p \leq 0,05$). Эти же пациентки отмечали рецидив клинических симптомов.

Комплексный анализ данных мониторинга цитокинового профиля в обеих клинических группах, позволил обнаружить ранние (через 1 месяц после окончания терапии) позитивные иммуномодулирующие эффекты ($p \leq 0,05$) [Н.В. Колесникова, И.И. Куценко, Ю.С. Сафронова, 2011]. При этом в группе традиционной терапии ПВИ не достигал значений группы контроля, в то время как в основной группе данный показатель уже соответствовал контрольным значениям (рис. 2.1.5).

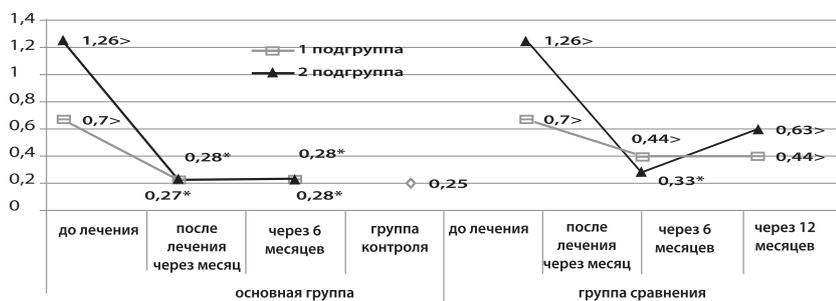


Рис. 2.1.5. Изменение величины ПВИ в динамике в клинических группах (n=138) [Н.В. Колесникова, И.И. Куценко, Ю.С. Сафронова, 2011]

* достоверность отличий относительно исходного уровня ($p \leq 0,05$)
> достоверность отличий относительно контроля ($p \leq 0,05$)

К концу иммунологического мониторинга монотерапия КОК не только не приводила к нормализации баланса про- и противовоспалительных цитокинов, но и вызывала возврат к большему сдвигу соотношения в сторону провоспалительных медиаторов иммунной системы (в подгруппе ПГЭ с инфектом) ($p > 0,05$), либо сохраняла баланс цитокинов на прежнем уровне (в подгруппе с ПГЭ без инфекта). При лечении с использова-

нием Ронколейкина® не отмечалось нарушений баланса про- и противовоспалительных цитокинов периферической крови у больных с ПГЭ во всех подгруппах, а эффекты нормализации были стабильными ($p \leq 0,05$). Необходимо отметить, что через 6 месяцев после окончания лечения расчет интервалов норм по правилу «трех сигм» позволил определить критические значения ПВИ (0,28–0,31), указывающие на адекватный баланс цитокинов и значения данного показателя (0,32–0,39), определяющие возможный рецидив дефектов продукции цитокинов периферической крови. Все вышеперечисленное позволило рекомендовать предлагаемую терапию ПГЭ с применением рекомбинантного интерлейкина-2 – Ронколейкина® у пациенток репродуктивного возраста в широкую клиническую практику. В настоящее время мы широко используем данную методику с заменой ранее примененного в исследовании комбинированного орального контрацептива на современные низкодозированные контрацептивы или левоноргестрел-содержащую внутриматочную систему.

Практические рекомендации

1. Предварительный диагноз «Гиперплазия эндометрия» выставляется с помощью УЗИ исследования органов малого таза – выявление толщины эндометрия не соответствующей фазе менструального цикла при соответствующих клинических жалобах.
2. Преимущественным методом верификации заболевания служит гистологическое исследование эндометрия полученного с помощью офисной пайпель-биопсии эндометрия.
3. Рекомендуются параллельно производить бактериологический посев эндометрия полученного при пайпель-биопсии.

4. При выявлении инфекта в посевах эндометрия целесообразно проводить антибактериальную терапию с учетом чувствительности микроорганизма.

5. При выявлении простой гиперплазии эндометрия пациенткам нуждающимся рекомендовано применение низкодозированных комбинированных оральных контрацептивов в течение 6 месяцев и далее по необходимости. В качестве альтернативы у пациенток, не планирующих беременность в ближайшие пять лет возможно применение левоноргестрел-содержащей внутриматочной системы.

6. Простая гиперплазия без атипии не требует морфологического контроля. Контроль проводится с помощью ультразвукового исследования органов малого таза на фоне гормональной терапии через 6 месяцев. Исследование следует проводить на 5-7 день менструально подобной реакции.

7. С целью коррекции доказанных иммунных нарушений у пациенток с простой гиперплазией эндометрия применение КОК целесообразно дополнить иммуностропной терапией рекомбинантным IL-2 – Ронколейкин® 0,5 мг разведенный в 2 мл воды для инъекций вводится подкожно в две точки нижней части передней брюшной стенки).

8. В качестве маркерного показателя состояния цитокинового профиля при простых гиперпластических процессах эндометрия у пациенток репродуктивного возраста, а также критериев эффективности терапии целесообразно использовать провоспалительный индекс (ПВИ), как отношение определяемых в периферической крови как $IL-1\beta + IL-6 + TNF\alpha / (IL-10 + IL-4)$.

Критические значения ПВИ:

– 0,28-0,31 – указывают на стабильное состояние цитокинового статуса (в пределах нормы);

– 0,32-0,39 – указывает на рецидив дефектов продукции цитокинов периферической крови, что диктует необходимость проведения профилактики рецидивов простых гиперпластических процессов эндометрия.

Список опубликованной литературы:

1. Сафронова Ю.С. Комплексная терапия простых гиперпластических процессов эндометрия у больных репродуктивного возраста с использованием иммунокоррекции. / Ю.С. Сафронова // Автореферат дисс.... канд. мед. наук. Краснодар. – 2011. – С. 21.

2. Куценко И.И. Роль инфекционного фактора в развитии гиперпластических процессов эндометрия. / И.И. Куценко, А.Е. Хорольская, В.А. Хорольский, Ю.С. Сафронова // Мат. IV Регионального научного форума «Мать и Дитя». – Екатеринбург. – 2010. – С. 176.

3. Цитокиновый баланс у женщин репродуктивного возраста с гиперпластическими процессами эндометрия. / Н.В. Колесникова, И.И. Куценко, Ю.С. Сафронова, А.Е. Хорольская, С.В. Сторожук // Вестник Уральской медицинской академической науки. Тематический выпуск по алергологии и иммунологии. Екатеринбург. – 2010. – 2/1(29). – С. 149–150.

4. Сафронова Ю.С. Оптимизация терапии гиперпластических процессов эндометрия с помощью Ронколейкина®. / Ю.С. Сафронова, И.И. Куценко, А.Е. Хорольская, С.В. Сторожук // Российский иммунологический журнал. – 2010. – 4(4) – С. 425.

5. Состояние микрофлоры эндометрия при гиперпластических процессах. / И.И. Куценко, А.Е. Хорольская, Ю.С. Сафронова, Т.А. Аникина // Вестник муниципального здравоохранения. – 2010. – 12(2). – С. 158.

6. Сафронова Ю.С. Повышение эффективности прегравидарной подготовки у больных с аномальными процессами эндометрия. / Ю.С. Сафронова // Мат. IX научно-практической конференции молодых ученых и студентов юга России «Медицинская наука и здравоохранение». – Краснодар. – 2011. – С. 95–98.

7. Сафронова Ю.С. Значение инфекционного и иммунного факторов в развитии гиперпластических процессов эндометрия. / Ю.С. Сафронова // Мат. XVI Всероссийской научно-практической конференции «Молодые ученые в медицине». – Казань. – 2011. – С. 21.

8. Куценко И.И. Инфекционные и иммунные факторы в патогенезе ГПЭ. / И.И. Куценко, А.Е. Хорольская, Ю.С. Сафронова // Мат. V Регионального научного форума «Мать и Дитя». – Москва. – 2011. – С. 226–227.

9. Куценко И.И. Оптимизация подготовки к беременности пациенток с гиперпластическими процессами эндометрия. / И.И. Куценко, А.Е. Хорольская, Ю.С. Сафронова // Вестник Российского университета дружбы народов. – 2011. – 56. – С. 254–260.

10. Куценко И.И. Влияние инфекционного фактора на развитие простых гиперпластических процессов эндометрия у женщин репродуктивного возраста. / И.И. Куценко, А.Е. Хорольская, Ю.С. Сафронова, В.А. Хорольский // Успехи современного естествознания. – 2011. – 10. – С. 223–225.

11. Куценко И.И. Роль прегравидарной подготовки в восстановлении репродуктивной функции у больных простыми гиперпластическими процессами эндометрия. / И.И. Куценко, А.Е. Хорольская, Ю.С. Сафронова // Успехи современного естествознания. – 2011. – 10. – С. 209–214.

12. Куценко И.И. Клинико-иммунологическая эффективность комплексной терапии простых гиперпластических процессов эндометрия с использованием иммунокоррекции. / И.И. Куценко, Ю.С. Сафронова // Кубанский научный медицинский вестник. – 2011. – 5(128). – С. 89–92.

13. Боровиков И.О. Состояние микроценоза полости матки у пациенток с простыми гиперплазиями эндометрия / И.О. Боровиков, И.И. Куценко, Ю.С. Сафронова // Современные проблемы науки и образования (электронный журнал). – 2014. – 2. – ISSN - 2070-7428. URL: www.science-education.ru/116-12277.

14. Боровиков И.О. Простая гиперплазия эндометрия и состояние микроценоза полости матки. / И.О. Боровиков, И.И. Куценко, Э.Р. Аракелян // Вестник муниципального здравоохранения. – 2014. – 31(1). – С. 1–7.

15. Хорольский В.А. Прогностическая значимость генетических факторов в развитии пролиферативных заболеваний матки. / В.А. Хорольский, И.М. Ордянец, В.В. Карданова, Я.О. Стыкин // Кубанский научный медицинский вестник. – 2014. – 6(148). – С. 90–95.

2.2. Цитокиноterapia в комплексном лечении пациенток с бесплодием, ассоциированным с наружным генитальным эндометриозом

На современном этапе генитальный эндометриоз является одним из наиболее распространенных гинекологических заболеваний и по данным А.И. Ищенко [2012], М.М. Дамирова [2012], встречается у 12–50% гинекологических больных. Особую медико-социальную значимость приобретает проблема наружного генитального эндометриоза (НГЭ) в связи с возрастанием частоты больных с данной локализацией эндометриоза, молодым возрастом этих пациенток, высоким процентом нарушений генеративной функции [Л.В. Адамян, 2016]. С учетом возрастающей частоты заболевания НГЭ становится одной из ведущих причин бесплодия в браке. Именно у больных с начальными степенями (I, II степень распространения) НГЭ бесплодие может являться единственным или ведущим симптомом [Е.М. Вихляева, 2012; Г.М. Махмудова, А.В. Попов, 2014; В.А. Дмитрян, Б.Р. Бекова, 2017]. Поэтому наибольшую актуальность представляет проблема бесплодия при начальных степенях распространения НГЭ [М. Pjevich, A. Trninich-Pjevich, A. Radulovich, 2012, E. Greco, et al., 2014, X.J. Chen, Л.Ф. Зайнетдинова, Л.Ф. Телешева, Т.Н. Шамаева, А.В. Коряушкина, 2017, Л.Н. Щербакова, Д.А. Кочурина, А.Е. Бугеренко, О.Б. Панина, 2019.]. Так как у пациенток с первичным бесплодием частота перитонеального эндометриоза доходит до 80%, невозможно отделить проблему лечения эндометриоза от сопутствующего ему бесплодия. Широкое внедрение в клиническую практику эндоскопических технологий позволило значительно улучшить диагностику и лечение начальных степеней НГЭ. Вместе с тем эффективность его терапии далека от желаемого.

В настоящее время не вызывает сомнения необходимость оперативного удаления эндометриоидных гетеротопий у данного контингента больных, общепризнанным является лапароскопический доступ [Л.В. Адамян, 2016; P. Acien, F. Quereda, 2013]. Однако, большинство исследователей обоснованно считают, что при оперативных вмешательствах возможно удаление лишь видимых очагов, тогда как микроскопические импланты (особенно обладающие морфогенетической и формообразующей активностью) могут остаться незамеченными и персистировать. В связи с чем, при активных формах НГЭ рекомендуется проведение закрепляющей гормонотерапии [Г.А. Савицкий, С.М. Горбушин, 2012]. Однако, по данным этих же авторов, преодоление бесплодия и других симптомов НГЭ, даже после комбинированного лечения минимальных его проявлений остается серьезной задачей.

В настоящее время, получены данные о значительной роли нарушений иммунитета в развитии НГЭ, особенно в Т-клеточных субпопуляциях лимфоцитов [Е.Н. Рудь, 2010]. Между тем, сведения о системе нейтрофильных гранулоцитов (НГ), как о символе нарушений резервных возможностей иммунного гомеостаза [А.Н. Маянский, 2009, Д.З. Цицкарава, М.И. Ярмолинская, А.В. Селютин, С.А. Сельков, 2017], во многом обуславливающим генез, течение и исход различных патологических состояний, придают особую значимость функциональному зондированию нейтрофилов на локальном и системном уровне при НГЭ, сопряженном с бесплодием. Это позволит не только выявить особенности данных клеток при указанной патологии, но и определить возможную их патогенетическую роль в формировании рецидивов и прогрессировании патологического процесса. Наряду с этим, углубленное изучение функциональной активности НГ при наружном генитальном эндометриозе приобретает особое значение при решении вопроса о целесообразности назначения иммунокорректирующей те-

рапии и оценки ее эффективности. Особая роль в настоящее время принадлежит цитокиновой и антицитокиновой терапии в составе комплексного лечения, эффективность которой показана в онкологической практике и при других соматических заболеваниях, сопровождающихся дисфункциями иммунной системы. Большой интерес представляет применение генно-инженерных препаратов интерлейкина-2, обладающих плеiotропной активностью в отношении различных клеток иммунной системы. В частности, разработан и внедрен отечественный препарат рекомбинантного IL-2 - Ронколейкин®, показавший свою клиническую эффективность при лечении гинекологических заболеваний [Е.Г. Чернова, 2012; И.О. Боровиков, В.А. Закиева, 2013; И.О. Боровиков, 2016; А.Е. Хорольская, 2006].

Исходя из того, что функциональная активность НГ при наружном генитальном эндометриозе практически не исследована, как и влияние рекомбинантного IL-2 на функции данных клеток при указанной патологии, представляет интерес изучение эффективности применения рекомбинантного IL-2 – Ронколейкина® в комплексной терапии НГЭ, с оценкой состояния функции НГ на системном и локальном уровне на фоне проводимой терапии.

В рамках исследования влияния цитокиноterapia на эффективность лечения наружного генитального эндометриоза на кафедре акушерства, гинекологии и перинатологии ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России проведена научно-исследовательская работа «Комплексная терапия больных наружным генитальным эндометриозом, страдающих бесплодием, с использованием иммунокоррекции» (исполнитель – соискатель ученой степени кандидата медицинских наук – Чобанян А.Г., научные руководители – заведующая кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии, д.м.н., профессор Куценко И.И.; профессор кафедры иммунологии, аллергологии и лабораторного дела, д.б.н., профессор Колесникова Н.В.). Це-

лью исследования было поставлено повышение эффективности лечения больных НГЭ начальных степеней распространения, страдающих бесплодием, путем введения в комплекс терапии патогенетически обоснованной иммунокоррекции.

Было проведено обследование 187 женщин (145 больных начальными степенями распространения НГЭ, страдающих бесплодием, в возрасте 19-35 лет и 42 здоровых – группа иммунологического контроля). Диагноз НГЭ был установлен при комплексном клинико-лабораторном, в том числе лапароскопическом обследовании, подтвержден патоморфологическим исследованием биоптатов. Степень распространения устанавливали в соответствии с Американской классификацией эндометриоза R-AFS [1985]. Кроме того, определяли активность процесса по Г.А. Савицкому, С.М. Горбушину [2002]. Распределение пациенток была по степени распространения и активность НГЭ: I степень – у 69, II степень – у 76 больных; среди пациенток I степени распространения неактивный процесс выявлялся – у 32 пациенток, а активный – у 37; среди II степени распространения неактивный процесс был выявлен – у 10, а активный – у 66 больных.

Объектом иммунологического обследования была периферическая кровь и перитонеальная жидкость больных НГЭ и условно здоровых женщин того же возраста. В работе использован комплекс методов, тестирующих функциональное состояние системы НГ по параметрам их фагоцитарной микробицидной и рецепторной функции [И.В. Нестерова, Н.В. Колесникова, Г.А. Чудилова, 1996].

На основании клинико-иммунологического обследования была разработана патогенетически обоснованная комплексная терапия начальных степеней НГЭ, сопряженного с бесплодием, с использованием Ронколейкина®.

Для оценки эффективности предлагаемой терапии все пациентки были разделены на клинические группы:

– I (основная) группа (n=73) – в дополнение к традиционной получавшие Ронколейкин®;

– II группа (сравнения) (n=72) – больные, получившие традиционную комплексную, в том числе гормональную терапию.

Выявленные различия в исходных клинико-иммунологических показателях в зависимости от степени распространения и активности процесса, в дальнейшем при анализе клинико-иммунологической эффективности проводимой терапии в клинических группах позволили выделить 3 подгруппы:

– больные НГЭ I-II степени распространения с неактивной формой (по иммунологическим критериям различий между больными I и II степенями выявлено не было) – n=42;

– больные НГЭ I степени распространения с активной формой – n=37;

– больные НГЭ II степени распространения с активной формой – n=66.

Традиционная терапия у всех пациенток включала лапароскопическое удаление и (или) коагуляцию эндометриoidных гетеротопий. У больных с активной формой проводилась послеоперационная гормонотерапия агонистами гонадотропин-рилизинг гормонов (Бусерелин®) в течении 6 месяцев либо диеногест по 2 мг 1 раз в сутки в течении 6 месяцев. Применение диеногеста, как альтернативы агонистам гонадотропин-рилизинг гормонов, начато после появления на фармацевтическом рынке препарата Визанна, сравнительная эффективность которого в лечении эндометриоза при отсутствии эстрогендефицитных побочных эффектов доказана многочисленными исследованиями [Л.В. Адамян, М.М. Сонова, 2013, Н.В. Артымук, Л.Н. Данилова, 2016, Е.Г. Хилькевич, О.И. Луцицына, 2017, Y. Takaesu, H. Nishi, J. Kojima, 2016, A. Yamanaka, T. Hada, T. Matsumoto, 2017, A. Maiorana, D. Incandela, F. Parazzini, 2017]. Пациентки с неактивными формами НГЭ после хирургического лечения – получали дигидрогестерон (Дюфастон®) по

20 мг в сутки с 16 по 25 день менструального цикла в течение 6 месяцев с целью поддержки лютеиновой фазы менструального цикла.

В основной группе дополнительно к традиционной терапии вводился Ронколейкин® по следующей методике: местно (внутрибрюшинно) по 0,25 мг, разведенных в 50 мл изотонического раствора NaCl с добавлением раствора человеческого альбумина во время лапароскопической санации очагов НГЭ и на II сутки послеоперационного периода. Параллельно в I и на IV сутки послеоперационного периода Ронколейкин® вводили системно (0,5 мг, растворенного в 2 мл воды для инъекций, подкожно по 0,5 мл в переднюю брюшную стенку). В настоящее время (согласно инструкции РЛС) данный способ введения препарата был заменен на внутривенные инфузии Ронколейкина® по 0,5 мг на 400 мл 0,9% раствора натрия хлорида трижды через день с I дня послеоперационного периода).

Сравнительная эффективность проводимой терапии оценивалась в динамике – на фоне проводимой терапии и в течение года после ее окончания (через 1, 3, 9 и 12 месяцев). Клиническими критериями эффективности проводимой терапии начальных степеней распространения НГЭ, сопряженного с бесплодием, явились восстановление детородной функции, купирование других клинических симптомов, отсутствие рецидивов.

Исходя из полученных данных о состоянии НГ на локальном и системном уровнях, в качестве маркерных показателей для дальнейшего мониторинга функциональной активности нейтрофилов в ходе терапии заболевания, были использованы следующие показатели НГ периферической крови: относительное содержание CD11b(+)- (рецептор адгезии), CD16(+)- (рецептор цитотоксичности), CD25(+)- (рецептор к интерлейкину-2), CD95(+)-НГ (рецептор апоптоза) и коэффициент мобилизации оксидантной биоксидности НГ (KM). Имму-

нологическое исследование показало, что в основе нарушений фагоцитарной функции НГ – при начальных степенях распространения НГЭ, сопряженного с бесплодием, находятся достоверные многозвеньевые дефекты клеток в виде депрессии рецепторного аппарата, поглотительной способности и перерабатывающей активности, обусловленной нарушениями кислородзависимого метаболизма клеток. Полученные данные об изменении системного и локального иммунитета, явились патогенетическим обоснованием для разработки новой комплексной терапии начальных степеней распространения НГЭ, сопряженного с бесплодием, с применением Ронколейкина®.

Был проведен сравнительный анализ клинико-иммунологической эффективности традиционного лечения начальных степеней распространения НГЭ, сопряженного с бесплодием, и предлагаемой комплексной терапии.

Основными жалобами больных начальными степенями распространения НГЭ (кроме бесплодия) были тазовая боль (80%), альгодисменорея (37,5%), диспареуния (25%), мено- и метроррагия (40% и 11% соответственно). Проведенные исследования показали, что после окончания курса терапии в обеих группах имела место положительная клиническая динамика, хотя степень выраженности клинической эффективности в зависимости от метода терапии значительно отличалась.

Наступление беременности при исходном 100%-ном бесплодии наблюдалось в обеих клинических группах в течение всего периода наблюдения (рис. 2.2.1). Однако во всех трех подгруппах группы, получавших Ронколейкин®, достоверно отмечалась более выраженная положительная разница: уже через 3 месяца у пациенток с неактивным НГЭ, и через 9 месяцев мониторинга – у больных с активным НГЭ.

К концу года наблюдения в подгруппе больных I–II степени распространения неактивного процесса жалобы на бесплодие предъявляли всего 22,7% пациенток основной груп-

пы ($P < 0,05$) и 60,0% пациенток группы сравнения ($P < 0,05$). В подгруппе активного процесса I степени распространения к концу года наблюдения беременность наступила у 79,0% пациенток основной группы ($P < 0,05$) и у 66,7% пациенток группы сравнения ($P < 0,05$). То есть, жалобы на бесплодие сохранились у 21,1% больных, получавших в дополнение Ронколейкин® и у 33,3% больных, получавших только традиционную терапию. В подгруппе II степени распространения активного процесса к концу года наблюдения беременность наступила у 68,7% пациенток I группы ($P < 0,05$) и у 38,2% пациенток II группы. Таким образом, за год наблюдения, больные, получавшие в дополнение к традиционной терапии Ронколейкин®, реализовали свое желание забеременеть в 1,5 раза чаще, чем пациентки, получавшие только традиционную терапию (71,2% и 48,6% соответственно) (рис. 2.2.1). Следует отметить, что при проведении анализа восстановления детородной функции, у пролеченных больных обеих групп независимо от степени распространения и активности процесса, беременность чаще наступала у пациенток с длительностью бесплодия менее 3 лет и возрастом не старше 25 лет.

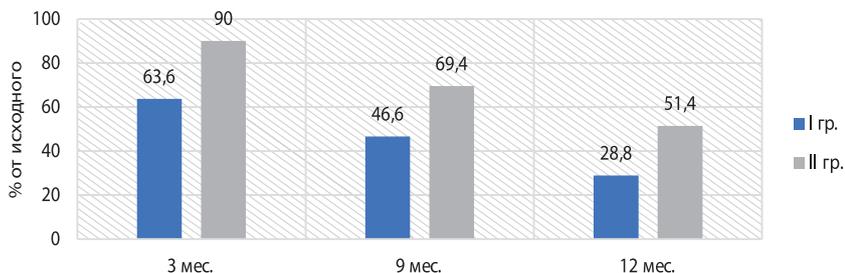


Рис. 2.2.1 Динамика бесплодия по клиническим группам в процессе мониторинга [И.И. Куценко, А.Г. Чобанян, 2009]

Среди пациенток I и II степени распространения с активным НГЭ сопутствующим клиническим синдромом был боле-

вой. Исчезновение тазовой боли отмечалось в обеих клинических группах, но в группе с введением Ронколейкина® достоверно положительная разница наблюдалась уже через 3 месяца и в течение всего последующего периода мониторинга (рис. 2.2.2).

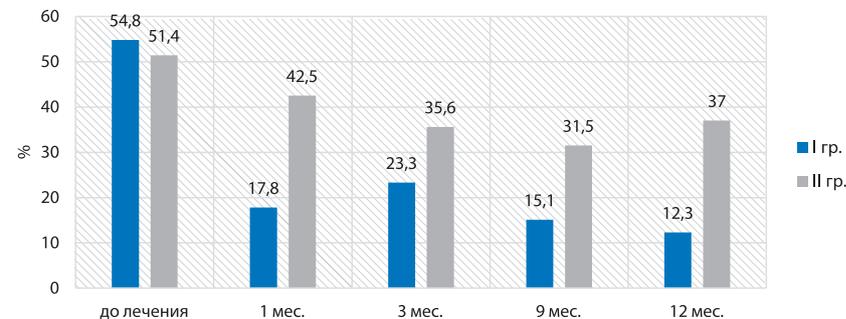


Рис. 2.2.2 Динамика симптома тазовой боли по клиническим группам в процессе мониторинга [И.И. Куценко, А.Г. Чобанян, 2009]

Между тем, если в группе традиционной терапии за последние 3 месяца у 5,9% больных был рецидив тазовой боли, то в основной группе положительная динамика отмечалась в течение всего года. Таким образом, исчезновение симптома тазовой боли у пациенток, получавших Ронколейкин®, наблюдалось чаще (более, чем в 2 раза).

По симптому диспареунии обнаружена еще более выраженная разница в группах. Так, в подгруппах I и II степени распространения активного НГЭ, получавших дополнительно Ронколейкин®, после 3-х месяцев наблюдения данный симптом полностью отсутствовал, тогда, как в группе получавших только традиционную терапию, к концу года отмечали рецидив состояния у 4% больных. Сходная динамика выявлена и по симптому альгоменореи, который исходно отмечали только больные II степени распространения активными формами

НГЭ. Через 9 месяцев количество больных в основной группе снизилось до 12,5% и оставалось стабильным, а в группе сравнения – соответственно до 26,5%. При этом у 5,9% пациенток группы, получавшей традиционную терапию, отмечался рецидив, как и при симптоме тазовой боли. По-видимому, исчезновение болевого синдрома, либо его значительное уменьшение может быть следствием ограничения локальных «воспалительных» процессов, приводящих к атрофическим изменениям в зоне эндометриоидного очага и его лизированию [В.А. Бурлев, Н.А. Ильасова, 2019].

При оценке нормализации менструальной функции были отмечены те же тенденции. Так, симптом меноррагии достоверно уменьшился во всей группе, получавших Ронколейкин®, к 9 месяцу мониторинга и концу года. В подгруппе I степени распространения активного НГЭ отмечалось полное исчезновение этого симптома (рис. 2.2.3).

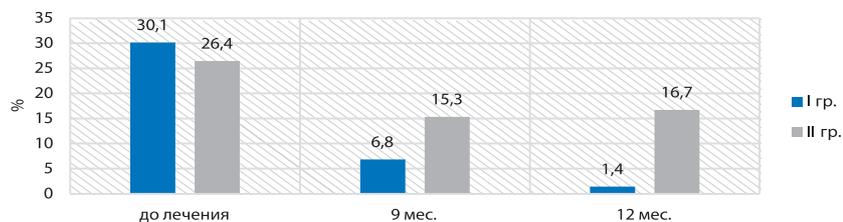


Рис. 2.2.3 Динамика симптома меноррагии по клиническим группам в процессе мониторинга [И.И. Куценко, А.Г. Чобанян, 2009]

В группе, получавших только традиционную терапию, за весь период наблюдения выявлено уменьшение меноррагии всего на 9,7%, из них в подгруппе II степени распространения активного НГЭ за последние 3 месяца состояние оставалось стабильным, а в подгруппе I степени распространения активного НГЭ отмечался рецидив у 4,6% больных.

До лечения жалобы на метроррагии предъявляли только пациентки II степени распространения активного НГЭ. К кон-

цу периода мониторинга у пациенток, получавших Ронколейкин®, этот симптом полностью отсутствовал, тогда как, в группе сравнения к 9 месяцу мониторинга он уменьшился почти на 9%, а за последующие 3 месяца был отмечен рецидив у 3% пациенток.

При определении состояния психоэмоциональной сферы по тестам оценки невротических состояний К.К. Яхина и Д.М. Менделевича [1996] более, чем у 80% больных были выявлены нарушения различной степени тяжести – от лабильного состояния и чувства тревоги до депрессивных и истерических нарушений, причем при активном процессе – в 100% случаев. Во всех подгруппах основной группы выраженная положительная динамика восстановления психоэмоционального состояния отмечалась уже на фоне введения Ронколейкина®. Данная динамика наблюдалась в течение первых 9 месяцев, и за последующие 3 месяца состояние этих пациенток осталось стабильным (рис. 2.2.4).

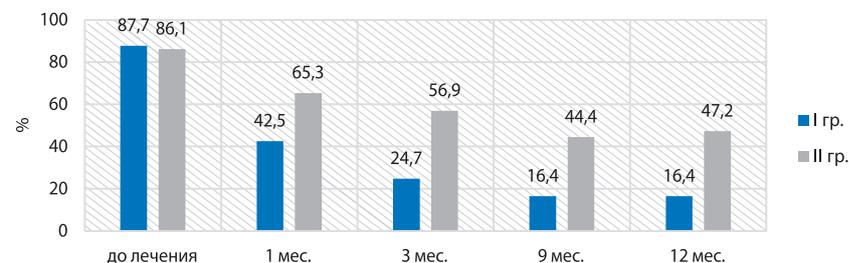


Рис. 2.2.4 Динамика регресса психоэмоциональных нарушений по клиническим группам в процессе мониторинга [И.И. Куценко, А.Г. Чобанян, 2009]

В подгруппе I степени распространения активного НГЭ в восстановлении психоэмоционального состояния отмечалась положительная динамика в течение 3 месяцев мониторинга, и далее оставалась стабильной. В группе, получавших традиционную терапию, также наблюдалась положительная динамика

ка, хотя количество пациенток с восстановлением психоэмоциональной сферы было достоверно ниже. При этом, в подгруппах неактивного и I степени распространения активного НГЭ к концу года наблюдения отмечался рецидив нарушений (2,8%).

В целом восстановление психоэмоционального статуса у больных, получавших Ронколейкин®, отмечалось в 1,8 раза чаще, чем в подгруппе, получавших традиционную терапию (71,2% и 38,9% соответственно).

В целом, проведенный сравнительный анализ показал более высокую клиническую эффективность предложенной терапии с введением в комплекс Ронколейкина® в виде более частого наступления желанной беременности (в 1,5 раза), более частой ликвидации болевого синдрома, более эффективного восстановления менструальной функции, восстановления состояния психоэмоциональной сферы.

При оценке иммунологической эффективности терапии у больных неактивным НГЭ I-II степени было показано, что традиционная комплексная терапия в целом позволяет добиться нормализации показателей функционирования НГ периферической крови пациенток, однако более раннее и эффективное восстановление показателей имело место при включении в комплексную терапию Ронколейкина® по предлагаемой схеме. В частности, выявлена выраженная тенденция к нормализации показателей уже через 1 месяц, вхождение их в полутоласигмальную зону нормы – к окончанию 3-го месяца, и полное восстановления таковых – к концу срока наблюдения (12 месяцев). Что же касается активного НГЭ, и, особенно, II степени распространения процесса, то полной нормализации количества клеток, несущих ранние и поздние маркеры активации (CD25+, CD95+) не было отмечено даже спустя 12 месяцев от начала традиционной терапии. Между тем включение Ронколейкина® в состав комплексной схемы лечения больных ак-

тивным НГЭ I степени распространения к 9-му месяцу наблюдения позволило достичь желаемых результатов иммунокоррекции в отношении процента CD11b-, CD95-позитивных клеток и КМ, а при активном НГЭ II степени – и в отношении относительного содержания CD16(+)-НГ и величины КМ. При этом к концу мониторинга терапии Ронколейкином® больных активным НГЭ имела место полная нормализация функционирования НГ периферической крови. Обнаруженные нами изменения в системе НГ у больных I-II степени распространения НГЭ, не устраняемые полностью в динамике традиционной терапии, по-видимому, могут приводить к появлению более тяжелых форм НГЭ (III-IV степени). Об этом может свидетельствовать выявленное рецидивирование клинической симптоматики НГЭ у значительно большего процента женщин, находящихся на традиционной терапии в сравнении с иммуноориентированным лечением.

Таким образом, результаты проведенного исследования позволяют считать Ронколейкин® патогенетически обоснованным препаратом выбора для иммуотропной терапии у больных начальными степенями распространения НГЭ, сопряженным с бесплодием, поскольку его введение в комплексе терапии НГЭ является эффективным способом коррекции нарушений иммунитета. При этом наиболее значимым прогностическим маркером эффективности терапии Ронколейкином® следует считать восстановление числа CD25(+)-НГ и коэффициента мобилизации оксидазной биоцидности клеток, отражающего способность клеток к киллингу и иммунному фагоцитозу с его позитивной завершенностью. Иммунологическая эффективность, достигнутая применением Ронколейкина® подтверждалась нормализацией показателей функционирования системы НГ периферической крови. Клиническая эффективность выражалась в сравнительно более значимом уменьше-

нии симптомов НГЭ или с их полным устранением с восстановлением фертильности.

Все вышеперечисленное позволяет рекомендовать предлагаемую комплексную терапию начальных степеней распространения НГЭ, сопряженного с бесплодием, с системным и местным (внутрибрюшным) применением Ронколейкина® в широкую клиническую практику.

Практические рекомендации

1. В качестве маркерных показателей степени распространения, с учетом активности, у больных начальных степеней распространения НГЭ, страдающих бесплодием, а также критериев эффективности терапии, возможно использовать следующие показатели нейтрофилов периферической крови: относительное содержание CD11b(+)- (рецептор адгезии), CD16(+)- (рецептор цитотоксичности), CD25(+)- (рецептор к интерлейкину-2), CD95(+)-НГ (рецептор апоптоза) и коэффициент мобилизации оксидазной биоцидности НГ (КМ).

2. При проведении лечения больных начальными степенями распространения НГЭ, страдающих бесплодием, показано лапароскопическая деструкция эндометриоидных гетеротопий и введение рекомбинантного IL-2 (Ронколейкин®) по 0,5 мг на 400 мл 0,9% раствора натрия хлорида внутривенно трижды через день с 1 дня послеоперационного периода согласно инструкции РЛС).

3. У больных с активной формой целесообразна послеоперационная гормонотерапия агонистами гонадотропин-рилизинг гормонов (Бусерелин®) в течении 3 месяцев или диеногестом в дозе 2 мг в сутки в течение 3 месяцев.

Список опубликованной литературы:

1. Чобанян А.Г. Комплексная терапия больных наружным генитальным эндометриозом, страдающих бесплодием, с использованием

иммунокоррекции. // Автореферат дисс.... канд. мед. наук. – Краснодар. – 2009. – С. 22.

2. Чобанян А.Г. Опыт применения Ронколейкина® в комплексной терапии наружного генитального эндометриоза. / А.Г. Чобанян, А.Е. Хорольская, И.И. Куценко // Russian Journal of Immunology. – 2007. – 9(4). – С. 145.

3. Чобанян А.Г. Нарушение функционирования нейтрофильных гранулоцитов на системном и локальном уровне у больных наружным генитальным эндометриозом. / А.Г. Чобанян, И.И. Куценко, Н.В. Колесникова // Материалы 9-го всероссийского научного форума «Мать и дитя». – Москва, – 2007. С. 569–570.

4. Куценко И.И. Эффективность комплексной терапии наружного генитального эндометриоза с использованием Ронколейкина® у больных, страдающих бесплодием. / И.И. Куценко, А.Г. Чобанян, А.Е. Хорольская // Второй международный конгресс по репродуктивной медицине «репродуктивное здоровье семьи». – Москва. – 2008. – С. 35–336.

5. Чобанян А.Г. Состояние рецепторной функции нейтрофилов периферической крови и перитонеальной жидкости у больных с наружным генитальным эндометриозом 1-2 степени распространения. / А.Г. Чобанян, И.И. Куценко, Н.В. Колесникова // Материалы 2-го регионального научного форума «Мать и дитя». – Сочи. – 2008. – С. 231.

6. Колесникова Н.В. Функциональные дефекты нейтрофильных гранулоцитов при наружном генитальном эндометриозе и их коррекция Ронколейкином® / Н.В. Колесникова, А.Г. Чобанян, И.И. Куценко, Г.А. Чудилова // Russian Journal of Immunology. – 2008. – 2(2-3). – С. 290.

7. Куценко И.И. Клиническая эффективность Ронколейкина® в комплексной терапии перитонеального эндометриоза. / И.И. Куценко, А.Е. Хорольская, А.Г. Чобанян, Н.В. Колесникова // Russian Journal of Immunology. – 2008. – 2(2-3). – С. 290.

8. Чобанян А.Г. Нарушение функционирования системы нейтрофильных гранулоцитов при наружном генитальном эндометриозе и их коррекция Ронколейкином®. / А.Г. Чобанян, Н.В. Колесникова, И.И. Куценко, Г.А. Чудилова // Современные проблемы науки и образования. – 2008. – 11. – С. 367–368.

9. Куценко И.И., Чобанян А.Г., Хорольская А.Е. Оптимизация лечения больных наружным генитальным эндометриозом, страдающих бесплодием, с использованием цитокинотерапии. / И.И. Куценко, А.Г. Чобанян,

А.Е. Хорольская // Кубанский научный медицинский вестник. – 2009. – 1. – С. 58–63.

10. Куценко И.И. Особенности продукции цитокинов у пациенток с хронической тазовой болью, ассоциированной с перитонеальным эндометриозом / И.И. Куценко, А.Е. Хорольская, Р.А. Мусольянц, Н.В. Колесникова // R.J. Immunology. – 2015. – 9(18). – С. 108–110.

11. Соколова Е.И. Показатели овариального резерва, про- и антиоксидантной системы, цитокинового статуса периферической крови и перитонеальной жидкости у пациенток с эндометриоидными кистами яичников. / Е.И. Соколова, И.И. Куценко, Е.И. Кравцова, С.К. Батмен // Кубанский научный медицинский вестник. – 2019. – 1(26). – С. 138–145.

2.3. Цитокиноterapia в дифференцированной терапии синдрома хронической тазовой боли у больных перитонеальным эндометриозом

По статистике ВОЗ хронической тазовой болью (ХТБ) страдают около 15% женщин репродуктивного возраста. ХТБ оказывает существенное влияние на работоспособность, качество повседневной жизни и является поводом для огромных расходов на здравоохранение. У 50–60% женщин и девочек-подростков с тазовой болью верифицируется эндометриоз. Перитонеальный эндометриоз (ПЭ) остается одной из наиболее распространенных локализаций эндометриоза, ведущим проявлением, которого является хроническая тазовая боль [Л.В. Адамян, 2013]. Основной терапией ХТБ, ассоциированной с ПЭ, на современном этапе является лапароскопическая деструкция эндометриоидных очагов. При этом частота рецидивирования ХТБ после оперативного лечения достигает 47% [Л.В. Адамян 2013; Н. Flor, et. al, 2011; Т. Lyons, 2012]. При рецидивах ХТБ повторные операции нецелесообразны и основным методом признана гормонотерапия [Л.В. Адамян, 2011, Д.В. Богуславская, 2011, А.Л. Тихомиров, 2013, М.И. Ярмолинская, 2009,

М. Harada, 2010, J. Kang, 2010]. Однако после ее отмены возникают повторные рецидивы (через 5 лет до 73%) [Л.В. Адамян, 2013, С. Fitzgerald, 2011]. Таким образом, до настоящего времени ни один из предложенных методов лечения не привел к полному регрессу ХТБ при ПЭ и не позволил избежать рецидивов. Учитывая многокомпонентность и многообразие перекрестных звеньев в патогенезе ХТБ при ПЭ (ноцицептивный, невропатический и психогенный компоненты), дальнейшее комплексное изучение патогенетических факторов тазовой боли, которое позволит с учетом ее интенсивности и характера течения заболевания (впервые выявленный или рецидив) разработать дифференцированную долговременную программу медикаментозной терапии является, несомненно, актуальным.

Анализ литературных данных, по проблемам этиопатогенеза и терапии ХТБ при ПЭ показал, что различные факторы патогенеза эндометриоидных очагов, чье образование и персистенция и формирует впоследствии болевые ощущения, активно изучаются. Так выявлено, что при ПЭ наблюдаются изменения базальной и циклической секреции гонадотропинов, что приводит к нарушению стероидогенеза в яичниках [Л.А. Марченко, Л.М. Ильина, 2011, В.Н. Прилепская, 2012, В. Barrier, 2010, N. Schmidt, et al., 2015]. Доказана роль иммунной системы в патогенезе ХТБ при ПЭ с развитием выраженного дисбаланса иммунного ответа со снижением цитотоксической активности естественных киллеров и Т-лимфоцитов наряду с увеличением активности перитонеальных макрофагов, нарушением цитокинового каскада перитонеальной жидкости и периферической крови пациенток и формированием иммунного асептического воспаления [Л.В. Адамян, 2013; J. Mei, Xie XX, Li MQ, et al., 2014, A. Oliveira, R.J. Dinis-Oliveira, A. Nogueira, F. Goncalves, P. Silva, C. Vieira, et al., 2014, А.С. Овакимян, Л.В. Кречетова, В.В. Вторушина, Л.В. Ванько, И.Ф. Козаченко, Л.В. Адамян,

2015, В.А. Бурлев, Н.А. Ильясова, 2017]. Имеются многочисленные данные о снижении качества жизни у женщин с эндометриозом, связанное с ХТБ, обеспечивающей формирование нарушений психологического статуса и даже об эндометриозе, как психосоматическом заболевании [Н.В. Старцева, 2012; О.Г. Фролова, 2014, N. Mahutte et al., 2015, Л.В. Адамян, 2015]. При этом встречены лишь единичные данные о роли серотонина в патогенезе ХТБ, которые подтверждали наличие у пациентов с ПЭ психосоматических нарушений и расстройств [И.В. Чернышова, 2013]. Практически отсутствуют комплексные исследования факторов участвующих в формировании всех компонентов ХТБ при ПЭ с учетом интенсивности и характера ее течения. При наличии достаточного количества исследований по эффективности терапии ХТБ при ПЭ отдельными препаратами, крайне мало работ посвящено сравнительному анализу препаратов первой линии адъювантной терапии, оценке эффективности диеногеста при рецидивах, а также специфической иммунотерапии для лечения ХТБ при ПЭ при различной интенсивности и характере течения болевого синдрома.

В рамках исследования влияния цитокинотерапии на эффективность лечения хронической тазовой боли у больных перитонеальным эндометриозом на кафедре акушерства, гинекологии и перинатологии ФГБУ ВО КубГМУ Минздрава России проведена научно-исследовательская работа «Дифференцированная терапия хронической тазовой боли у больных перитонеальным эндометриозом» (исполнитель – соискатель ученой степени кандидата медицинских наук – Мусольянец Р.А., научные руководители – заведующая кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии, д.м.н., профессор Куценко И.И.). Целью исследования было поставлено повышение эффективности лечения ХТБ, обусловленной ПЭ путем разработки дифференцированной терапии с учетом патогенетических особенностей при различной интенсивности и характере течения болевого синдрома.

нетических особенностей при различной интенсивности и характере течения болевого синдрома.

Сначала было проведено обследование 225 женщин: 195 больных с перитонеальным эндометриозом, страдающих ХТБ, репродуктивного возраста (18 до 45 лет). В зависимости от характера течения ПЭ (ХТБ при впервые выявленном ПЭ или ее рецидив) и интенсивности ХТБ (оцениваемой по ВАШ) больные были разделены на соответствующие 4 клинические группы: группа 1 (n=53) – пациентки с ХТБ интенсивностью 4–6 баллов, обусловленной впервые выявленным ПЭ; группа 2 (n=56) – ХТБ интенсивностью 7–9 баллов, обусловленной впервые выявленным ПЭ; группа 3 (n=45) – ХТБ интенсивностью – 4–6 баллов, обусловленной рецидивом ранее выявленного ПЭ; группа 4 (n=41) – ХТБ интенсивностью – 7-9 баллов, обусловленной рецидивом ранее выявленного ПЭ, группа 5 (n=30) – контроль. На втором этапе исследования проведен проспективный анализ клинико-лабораторных и инструментальных данных с оценкой гормонального профиля, цитокинового, серотонинового и психосоциального статусов. Все больные консультированы психологом с тестированием, определяющим уровень качества жизни, реактивную и личностную тревожность. На третьем этапе – патогенетически обоснован выбор дифференцированной терапии в зависимости от интенсивности и характера течения ХТБ при ПЭ, в том числе с включением лечебный комплекс рекомбинантного IL-2 при рецидивах ХТБ. На завершающем этапе проведена сравнительная оценка эффективности различных методов медикаментозной терапии.

Для сравнительной оценки эффективности различных методов терапии ХТБ, при ПЭ, ранее выделенные клинические группы, были разделены на сателлитные клинические группы: группа 6 (n=26) – пациентки с впервые выявленным ПЭ и интенсивностью ХТБ 4-6 баллов получали диеногест (2 мг в

сутки) 6 месяцев; группа 7 (n=28) – пациентки с впервые выявленным ПЭ и ХТБ 4-6 баллов – диеногест-содержащие КОК 6 месяцев в непрерывном режиме; группа 8 (n=27) – впервые выявленный ПЭ и ХТБ 7-9 баллов – диеногест 9 месяцев; группа 9 (n=28) – впервые выявленный ПЭ и ХТБ 7-9 баллов – диеногест-содержащие КОК 9 месяцев в непрерывном режиме; группа 10 (n=22) – ХТБ 4-6 баллов – диеногест (2 мг в сутки) 6 месяцев и внутривенно (с первого дня гормонотерапии) трижды через день гИЛ-2 по 0,5 мг на 400 мл 0,9% раствора натрия хлорида; группа 11 (n=23) – ХТБ 4-6 баллов – диеногест 6 месяцев; группа 12 (n=21) – ХТБ 7-9 баллов – диеногест 9 месяцев и гИЛ-2 по вышеуказанной схеме; группа 13 (n=20) – ХТБ 7-9 баллов – диеногест 9 месяцев. После окончания основной терапии все больные получали диеногест-содержащие КОК (диеногест+эстрадиол валерат) до 24 месяцев мониторинга в циклическом режиме в качестве поддерживающей терапии. Сравнительная эффективность проводимой терапии оценивалась в динамике на фоне лечения течения двух лет мониторинга (через 1, 3, 6, 9, 12 и 24 месяцев).

Всем пациенткам проводилось клиническое обследование, исследовался гормональный статус (ФСГ, ЛГ, эстрадиол, пролактин, прогестерон) на 2-5 день, в дни предполагаемой овуляции (12-14 день) и второй фазы менструального цикла (21-23 день), определяли количественное содержание медиатора антиноцицептивных систем головного мозга серотонина в сыворотке, содержание про- и противовоспалительных цитокинов в периферической крови (IL-1 β , IL-8, IL-6, IL-2, РАИЛ-1, IL-4, IL-10) до лечения и на фоне терапии, рассчитывался провоспалительный индекс, отражающий баланс цитокинов в семействе IL-1, как отношение IL-1 β /РАИЛ-1. Для повышения точности и упрощение способа объективизации интенсивности боли применялся «Способ регистрации интенсивности хронической невропатической боли» рекомендованный патентом

№2254574 [А.А. Шутков, Ю.В. Каракулова, Т.В. Завалина, 2005]. Лечебно-диагностическую лапароскопию (ЛС) проводили на 5-12 день менструального цикла. ЛС проведена у 109 больных с впервые выявленным ПЭ и только у 42 из 86 пациенток с рецидивированием процесса (в связи отсутствием у них медицинской документации о проведенной операции или отказом от консервативной терапии без оперативного этапа). Степень распространения ПЭ определяли в баллах по пересмотренной классификации Американского общества фертильности r-AFS, оценивающей глубину инвазии, площадь эндометриодных очагов и выраженность спаечного процесса: I степень эндометриоза – минимальная (1-5 баллов), II степень – легкая (6-15 баллов), III степень – средняя (16-40 баллов), IV степень – тяжелая (более 40 баллов). Гистероскопия выполнялась одновременно с лапароскопией у пациенток с наличием внутриматочной патологии (полипы, гиперплазия эндометрия) перед отдельным выскабливанием матки и после него. Оценку психосоматического статуса проводили по результатам тестирования, включавшего в себя вопросник SF-36 для оценки качества жизни и тест Спилберга-Ханина для оценки реактивной и личностной тревожности.

Оценка эффективности терапии проводилась по следующим критериям: наличие и выраженность ХТБ, дисменореи и диспареунии; нарушений психоэмоциональной сферы; появление рецидивов клинической симптоматики, состояние цитокинового профиля; уровень содержания серотонина в периферической крови.

У всех пациенток имелись жалобы на хроническую тазовую боль, у 29,2% больных – на дисменорею, у 15,4% – диспареунию, у 4,6% – мено- и метроррагию (сочетание нескольких симптомов имело место у 49,7% больных). Также у всех пациенток наблюдались нарушения психоэмоциональной сферы. Исследование выборки у пациенток с ХТБ при впер-

вые выявленным ПЭ (n=109) и у пациенток с рецидивом ХТБ (n=86) для различных сроков возникновения боли показало, что наибольшая доля среди пациенток с диагнозом, установленным впервые приходилась на возрастную группу «30–34 года» – 41,3%. Для пациенток с рецидивом ХТБ максимальная доля наблюдалась для возрастной группы «35–39 лет» – 37,2%. В выборке пациенток групп 1 и 2 наиболее часто встречались больные с длительностью ХТБ «1–2 года» – 63,3%. А для пациенток групп 3 и 4 наибольшие частоты выявлены для сроков с длительностью этого синдрома «3–5 лет» (52,3%) и «6–8 лет» (47,7%). То есть при рецидиве ХТБ при ПЭ отмечалось достоверно более длительное течение процесса (рис. 2.3.1). При эндоскопической оценке у 46,6% пациенток имела место II степень распространения ПЭ и у 53,3% – III степень распространения. Встречаемость степеней распространения по группам не зависела от характера течения и интенсивности болевого синдрома. Согласно критериям Савицкого Г. А., Горбушина СМ. (2002) у всех пациенток был выявлен активный процесс.

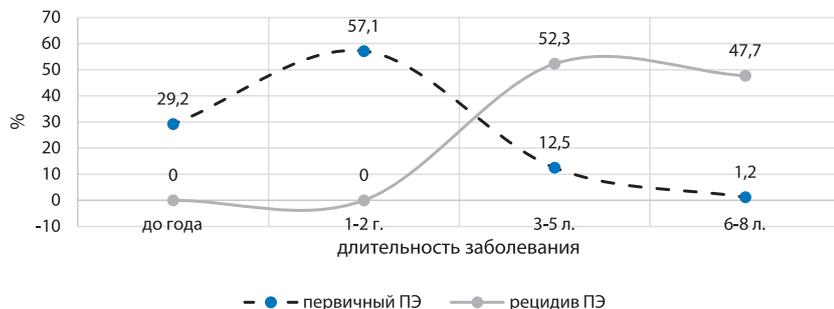


Рис. 2.3.1 Относительные доли пациенток для различных сроков длительности заболевания среди больных с ХТБ при впервые выявленном и рецидиве ПЭ [Р.А. Мусольянц, И.И. Куценко, 2015]

Общими гормональными изменениями у больных с ХТБ при ПЭ, независимо от характера течения и интенсивности

клинических проявлений являлись изменение базальных уровней и овуляторных пиков гонадотропинов, относительная гиперэстрогемия во II фазе менструального цикла, снижение овуляторного пика эстрадиола, снижение уровня прогестерона в середине и во II фазе менструального цикла, что соответствует данным предыдущих исследователей [С.А. Леваков, М.Б. Хамошина, 2012 и др.]. При этом выявлено достоверное усугубление гормонального дисбаланса в репродуктивной системе у пациенток групп 3 и 4 (рецидив ХТБ). Так уровень ФСГ в группе 3 снижался до $5,21 \pm 1,75$ МЕ/л, в группе 4 до $5,02 \pm 1,49$ МЕ/л против контрольной группы $11,4 \pm 2,64$ МЕ/л ($p < 0,05$), уровень прогестерона снижался до $21,8 \pm 5,87$ нмоль/л в группе 3 и $19,6 \pm 3,34$ нмоль/л в группе 4, против $43,2 \pm 3,3$ нмоль/л ($p < 0,05$) контроля, а уровень эстрадиола несколько повышался до $635,7 \pm 113,4$ пмоль/л в 3 группе и до $675,7 \pm 123,4$ пмоль/л в группе 4 против $585,4 \pm 98,2$ пмоль/л в контроле. Вероятно, это обусловлено более длительным существованием хронической тазовой боли и истощением психофизиологических механизмов анальгезии, опосредованно влияющих на центральные регуляторные процессы в репродуктивной системе при рецидивах. Выявленный нами гормональный дисбаланс у больных с ПЭ не является непосредственным фактором формирования ХТБ, но как значимый фактор патогенеза ПЭ подтверждает необходимость проведения гормональной терапии.

Состояние цитокинового профиля свидетельствовало о присутствии воспалительного компонента в патогенезе ХТБ любой интенсивности и характере течения ПЭ. При этом у больных в группах 1 и 2 (впервые выявленный ПЭ) уже наблюдалось достоверное увеличение концентрации провоспалительных интерлейкинов в периферической крови по сравнению с группой контроля: группа 1 – IL-1 β $81,4 \pm 5,7$ пкг/мл, группа 2 – $98,5 \pm 6,4$ пкг/мл, IL-8 – $37,9 \pm 3,4$ пкг/мл и $49,9 \pm 3,2$ пкг/мл в

группы 1 и 2 соответственно ($p < 0,01$). Это в достаточной мере компенсировалось виражом противовоспалительного профиля: IL-4 - $15,8 \pm 1,7$ пкг/мл в группе 1, $14,1 \pm 2,7$ пкг/мл в группе 2, IL-10 - $16,9 \pm 1,7$ пкг/мл и $18,4 \pm 2,1$ пкг/мл – группах 1 и 2 соответственно ($p < 0,01$), хотя и сопровождалось небольшим отставанием в нарастании последнего. Достоверно выраженные изменения в цитокиновом профиле наблюдались в группах с различной выраженностью болевого синдрома (табл. 2.3.1).

Таблица 2.3.1.

Цитокиновый профиль периферической крови пациенток с ХТБ, ассоциированной с ПЭ ($M \pm m$)
[Р.А. Мусольянц, И.И. Куценко, Н.В. Колесникова, 2015]

Группа	IL-1 β , пкг/мл	РАИЛ-1, пкг/мл	IL-8, пкг/мл	IL-6, пкг/мл	IL-2, пкг/мл	IL-4, пкг/мл	IL-10, пкг/мл
Контроль (n=30)	68,3 \pm 2,4	358,1 \pm 21,1	30,1 \pm 1,8	45,0 \pm 6,0	2,8 \pm 0,1	13,0 \pm 0,9	13,7 \pm 0,8
1 гр. (n=53)	81,4 \pm 5,7*	368,6 \pm 18,2	37,9 \pm 3,4*	59,9 \pm 4,4*	4,9 \pm 0,1*	15,8 \pm 1,7	14,1 \pm 2,67
2 гр. (n=56)	98,5 \pm 6,4* ^П	369,1 \pm 18,1	49,9 \pm 3,2* ^А	71,51 \pm 3,3 ^А	6,5 \pm 0,4 ^А	16,9 \pm 1,7*	18,4 \pm 2,1*
3 гр. (n=45)	119,1 \pm 10,2*	165,2 \pm 14,4*	63,1 \pm 4,3*	83,0 \pm 7,2*	9,0 \pm 1,3*	10,1 \pm 1,1*	10,2 \pm 2,9*
4 гр. (n=41)	64,9 \pm 5,0 ^{ПН}	121,5 \pm 15,1 ^{МА}	27,0 \pm 2,9 ^{АА}	45,5 \pm 3,4 ^{АА}	2,2 \pm 0,5 ^{АА}	9,9 \pm 1,2*	9,6 \pm 2,3*

Примечание: * - достоверность отличий от контроля ($p < 0,01$); ^А - достоверность межгрупповых различий (группа 1-группа 2); ^{АА} - достоверность межгрупповых различий (группа 3-группа 4).

Выявленные различия демонстрирует провоспалительный индекс, отражающий, в частности, баланс цитокинов в семействе IL-1 β , как отношение IL-1 β /РАИЛ-1 (ПВИ) – $0,22 \pm 0,5$ в группе 1 и $0,26 \pm 0,03$ в группе 2, против $0,19 \pm 0,03$ в группе контроля (рис. 2.3.2). У пациенток группы 3 (рецидив умеренной ХТБ) наблюдалось максимально выраженное превалирование провоспалительного цитокинового звена с некоторым угнетением противовоспалительного, что подтвержда-

ется ПВИ – $0,72 \pm 0,1$ ($p < 0,05$) (рис. 2.3.2). У пациенток группы 4 (рецидив выраженной ХТБ) отмечена выраженная депрессия уровня про- и противовоспалительных цитокинов с уменьшением абсолютных показателей уровня интерлейкинов IL-1 β – $64,8 \pm 5,1$ пкг/мл, IL-8 – $27,0 \pm 2,9$ пкг/мл), что трактуется как «ложная стабилизация» и является показателем срыва адаптивных возможностей. Однако, даже в условиях срыва адаптации ПВИ свидетельствовал о превалировании провоспалительного компонента в цитокиновом профиле ($0,4 \pm 0,1$) против $0,2 \pm 0,03$ в контроле ($p < 0,05$). В целом полученные данные позволяют использовать ПВИ как адекватный маркер эффективности проводимой терапии пациенток с ХТБ при ПЭ.

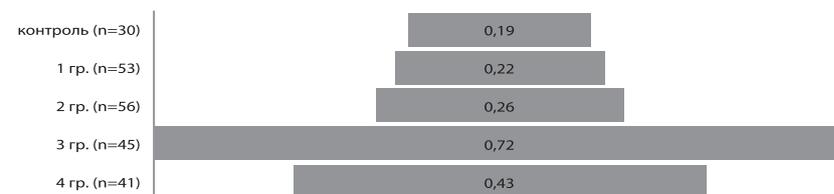


Рис. 2.3.2 Отношения про- и противовоспалительных цитокинов периферической крови (ПВИ) пациенток с ХТБ, ассоциированной с ПЭ (IL-1 β /РАИЛ-1; У.Е.) [Р.А. Мусольянц, И.И. Куценко, Н.В. Колесникова, 2015]

Также у пациенток с ХТБ при ПЭ выявлено существенное (относительно группы контроля) снижение количественного содержания серотонина в сыворотке крови. Корреляционный анализ на наличие связи между содержанием серотонина и значениями оценок боли по ВАШ показал, что эта связь была отрицательной, то есть с увеличением интенсивности боли концентрация серотонина в крови уменьшалась. Коэффициенты корреляции статистически значимы для всех групп ($p < 0,05$), а различие между значениями коэффициентов статистически значимое выявлено для пациентов группы 4 ($p < 0,05$) (рис. 2.3.3). Наибольшее значение коэффициента корреляции

(0,67) выявлено у больных в группе 4. Наименьшее значение коэффициента (0,29) регистрируется у больных в группе 1.

Снижение количественного содержания серотонина в сыворотке крови, достоверно усугублялось при усилении интенсивности боли и, особенно, при ее рецидивах – группа 1 – $164,0 \pm 1,2$ нг/мг, группа 2 – $110,4 \pm 1,4$ нг/мг, группа 3 – $150,1 \pm 1,8$ нг/мг, группа 4 – $96,1 \pm 1,7$ нг/мг ($p < 0,05$). Обращало на себя внимание, что при идентичной субъективной оценке боли по ВАШ количественное содержание серотонина у больных группы 4 было достоверно более низким, чем у больных группы 2, а в группе 3 – достоверно ниже, чем в группе 1. По-видимому, это связано с более длительным течением заболевания при рецидивах, истощающим антиноцицептивную активность серотонинергической церебральной системы.



Рис. 2.3.3 Значения модулей коэффициентов корреляции между содержанием серотонина и баллами по шкале ВАШ для исследуемых клинических групп [Р.А. Мусольянц, И.И. Куценко, 2015]

Снижение количественного содержания серотонина в сыворотке крови, достоверно усугублялось при усилении интенсивности боли и, особенно, при ее рецидивах – группа 1 – $164,0 \pm 1,2$ нг/мг, группа 2 – $110,4 \pm 1,4$ нг/мг, группа 3 – $150,1 \pm 1,8$ нг/мг, группа 4 – $96,1 \pm 1,7$ нг/мг ($p < 0,05$). Обращало на себя внимание, что при идентичной субъективной оценке боли по ВАШ количественное содержание серотонина у больных 4 группы было достоверно более низким, чем у больных

группы 2, а в группе 3 – достоверно ниже, чем в группе 1. По-видимому, это связано с более длительным течением заболевания при рецидивах, истощающим антиноцицептивную активность серотонинергической церебральной системы.

При анализе показателей личностной, реактивной тревожности и качества жизни отмечена достоверно повышенная реактивная и личностная тревожность у всех больных с ХТБ при ПЭ относительно группы контроля. Также при одинаковой интенсивности ХТБ у пациенток с первично выявленным эндометриозом (группы 1 и 2) и его рецидивом (группы 3 и 4) результаты оценки уровня личностной и реактивной тревожности достоверно различались, нарастая при рецидивировании процесса (реактивная тревожность при впервые выявленном ПЭ составила в группе 1 – $42,45 \pm 5,43$, в группе 2 – $46,72 \pm 3,37$, при рецидиве – в группе 3 – $56,18 \pm 2,34$ и группе 4 – $67,34 \pm 6,57$, ($p < 0,03$) от группы контроля ($21,56 \pm 2,45$); личностная тревожность – группа 1 – $43,3 \pm 4,57$, группа 2 – $42,34 \pm 4,37$, группа 3 – $57,31 \pm 3,54$ и группа 4 – $69,21 \pm 7,32$ ($p < 0,05$) от контрольной группы).

Таким образом, проведенные исследования свидетельствуют, что при истощении резервных возможностей организма появляются дисрегуляторные вегетативные нарушения надсегментарного церебрального уровня (определяемое уровнем серотонина), что является патогенетическим фактором формирования психоэмоциональных расстройств, и как следствие, приводит к увеличению личностной и реактивной тревожности и ухудшению качества жизни, особенно при рецидиве заболевания.

Проведенный корреляционный анализ показателей цитокинового, серотонинового и психоэмоционального статусов подтверждает существование определенных закономерностей, позволяющих считать взаимовлияние изучаемых факторов, значимым для формирования хронической тазовой

боли при ПЭ и сопровождающих ее психоэмоциональных расстройств. Особый интерес представляет собой корреляционный анализ взаимосвязи между регуляторным IL-2 и уровнем серотонина, значениями ПВИ, а также показателями психоэмоционального статуса при хронической тазовой боли, обусловленной ПЭ различной интенсивности и характере течения. При впервые выявленном ПЭ, сопровождающимся умеренной и выраженной ХТБ, а также при умеренно выраженной ХТБ при рецидиве процесса коэффициент корреляции указывает на сильную положительную связь между уровнем IL-2 и ПВИ, которая снижается до средней степени связи ($r=0,56$) в 4-й клинической группе (коэффициент корреляции для группы 4 статистически значимо отличался от коэффициентов корреляции для всех остальных групп ($p<0,001$), косвенно подтверждая наблюдаемые процессы дисрегуляции в цитокиновом статусе у больных с длительно текущим ПЭ, сопровождающимся хронической болью выраженной интенсивности. Умеренная ХТБ при впервые выявленном заболевании и при рецидиве характеризовалась сильной отрицательной взаимосвязью между IL-2 и уровнем серотонина. Напротив, при выраженной ХТБ, независимо от характера ее течения (впервые выраженный или рецидив обнаружили уменьшение коррелятивных связей между уровнем серотонина до средних значений (коэффициент корреляции для группы 4 и для группы 2 не имел статистически значимого отличия ($p>0,05$)). Вероятно, это свидетельствует о снижении активности антиноцицептивных механизмов формирования боли, и отрыве процессов формирования болевого синдрома от первичного (ноцицептивного) компонента с формированием психологического компонента болевого синдрома на фоне дефицитарности нейротрансмиттерной (серотониновой) системы. Связь IL-2 с остальными показателями (РТ%, ЛТ%, ПЗ% и ФЗ%) по величине коэффициента корреляции статистически значимо отли-

чалась в сторону уменьшения для группы 2, по сравнению с группами 1,3,4 ($p<0,018$).

Таким образом, корреляционный анализ показал наличие множества сильных, разнонаправленных по модулю взаимосвязей между цитокиновым статусом, показателями психоэмоционального состояния и уровнем серотонина у больных ХТБ при ПЭ. Наибольшие по модулю связи между регуляторным IL-2 и уровнем серотонина наблюдались у женщин с рецидивами умеренной ХТБ при ПЭ. Наименьшие - у пациенток с выраженной интенсивностью ХТБ при рецидиве ПЭ. Ослабление корреляционных взаимосвязей между IL-2, ПВИ и уровнем серотонина при рецидиве выраженной интенсивности тазовой боли косвенно свидетельствует об усугублении психогенного компонента боли с отрывом его от первичного ноцицептивного компонента.

В целом, проведенные исследования показали, что наличие иммунного воспаления с развитием хронизации воспалительного процесса приводит к персистированию болевой симптоматики и способствует существованию долго длящейся гипервозбудимости ноцицептивной системы, приводящей к уменьшению уровня серотонина при любой интенсивности и характере течения болевого синдрома. При нарастании интенсивности ХТБ имеющиеся дисфункции достоверно значительно усиливаются. Однако, при рецидивах ХТБ обусловленного ПЭ, при идентичной интенсивности боли, на фоне достоверно более длительного наличия иммунного воспаления наряду с ноцицептивным механизмом возникновения тазовой боли наиболее значимо усугубляются неврогенный и психогенный компоненты.

Пациенткам с ХТБ при впервые выявленном ПЭ после проведенной лечебно-диагностической лапароскопии проводилась адьювантная терапия препаратами первой линии – диеногестом или диеногест-содержащим КОК (диеногест + эстра-

диола валерат) в непрерывном режиме. При рецидивах ХТБ препаратом гормональной терапии выбран диеногест. При этом данные о создавшейся патогенетической ситуации при рецидивах ХТБ обусловленной ПЭ, а также анализ иммунотропных эффектов диеногеста у пациенток с первым эпизодом ХТБ при ПЭ, позволили предположить, что монотерапия диеногестом при всей ее патогенетической обусловленности и некоторым косвенным воздействием на дисбаланс в иммунной системе у пациентов с рецидивом болевого синдрома может не привести к полноценной коррекции иммунных взаимоотношений. Поэтому в терапию ПЭ включили специфические иммуномодуляторы, обладающие как замещающим действием, так и непосредственно нормализующие цитокиновые взаимоотношения. В качестве иммуноориентированной терапии нами был выбран рекомбинантный интерлейкин-2 в связи с его плейотропной активностью в отношении перекрестных звеньев иммунной системы, нарушенных при ПЭ, что неоднократно упоминалось в научных исследованиях [Р.В. Павлов, 2010, С.А. Сельков, 2015]. В итоге, при рецидиве ХТБ, обусловленным ПЭ разработан новый терапевтический комплекс медикаментозной терапии, включающий диеногест в сочетании с рекомбинантным ИЛ-2. Эффективность предлагаемого комплекса в нашем исследовании сравнивалась с монотерапией диеногестом.

Указанная терапия ХТБ при впервые выявленном ПЭ и ее рецидивах проводилась до купирования или существенного ослабления болевого синдрома (но не менее 6 месяцев). Далее, учитывая полученные эффекты ДНГ-КОК при впервые выявленном ПЭ, продолжен длительный прием (до 24 месяцев общего периода мониторинга) ДНГ-КОК в циклическом режиме с целью контрацепции и профилактики рецидивов.

Проведенные исследования показали, что за время наблюдения у всех пациенток с ХТБ отмечалось купирование или

значительное уменьшение интенсивности тазовой боли, дисменореи, диспареунии и психоэмоциональных расстройств. Однако эффективность лечения в зависимости от различных методов медикаментозной терапии отличалась. Так у пациенток с умеренной интенсивностью ХТБ (группа 6) на фоне адъювантной терапии ДНГ статистически значимое отличие доли больных с тазовой болью в сторону уменьшения наблюдалось уже через 3 месяца ($p < 0,05$) и сохранялось в течение всего последующего периода мониторинга, а к 6-му месяцу терапии жалобы на тазовую боль отсутствовали у всех пациенток. На фоне ДНГ-КОК в непрерывном режиме (группа 7) болевые ощущения к 3-му месяцу лечения сохранялись у 66,6% пациенток, что составило статистически значимое различие ($p < 0,05$) по сравнению с группой 6, и только к 6-му месяцу боль прекратилась у 72,7% женщин, что составило достоверное различие по сравнению с исходными данными до лечения ($p < 0,05$). В течение всего последующего периода мониторинга на фоне циклического приема ДНГ-КОК у пациенток группы 6 рецидивов симптома тазовой боли не было, тогда как в группе 7, рецидив тазовой боли произошел у 7,4% женщин. У больных с выраженной интенсивностью ХТБ при впервые выявленном ПЭ на фоне лечения ДНГ (группа 8) отмечалось купирование тазовой боли почти у половины пациенток – 42,9% больных – к 3-му месяцу терапии ($p < 0,05$). К 9-му месяцу терапии только у 14,2% пациенток оставались жалобы на тазовую боль, а к концу двухлетнего мониторинга, на фоне циклического приема ДНГ-КОК – у 1 (3,6%) больной. Рецидивов тазовых болей до конца мониторинга не наблюдалось. В группе 9 на фоне непрерывного применения ДНГ-КОК, достоверно значимое купирование ХТБ отмечалась только к 9-му месяцу, на этом этапе тазовая боль выявлялась у 42,8% больных ($p < 0,05$), уменьшившись на $3,0 \pm 0,75$ баллов, что составило достоверную отрицательную статистическую разницу с группой 8 ($p < 0,05$). Ре-

цидив болевых ощущений наблюдался у 2-х женщин группы 9 на фоне последующего циклического приема КОК.

Таким образом, использование ДНГ в качестве адъювантной терапии с переходом на циклический режим ДНГ-КОК было более эффективно по сравнению с терапией ДНГ-КОК (непрерывный и последующий циклический режим). Диенгест обеспечивал более быстрое купирование тазовой боли (в 2 раза быстрее при умеренной интенсивности тазовой боли и в 3 раза – при выраженной), а также способствовал полноценному регрессу процесса, обеспечивая полноценный противорецидивный эффект.

При рецидивах ХТБ умеренной интенсивности применение в качестве терапии ДНГ в сочетании с рекомбинантным IL-2 с последующей поддерживающей терапией ДНГ-КОК (группа 10) по сравнению с аналогичной терапией без применения рекомбинантного IL-2 (группа 11) привело к купированию тазовых болей к концу 1-го месяца у 36,4% пациенток, тогда как в группе 11 болевой синдром сохранялся у 100% пациенток ($p < 0,05$), хотя 47,8% из них отмечали уменьшение интенсивности боли на $2 \pm 0,75$ балла по ВАШ. После 6 месяцев комбинированной терапии болевой синдром легкой интенсивности в группе 10 отмечала только 1 пациентка (4,5%). При переводе на последующий режим циклического приема ДНГ-КОК рецидив тазовой боли возник только у 1 больной (4,5%), причем боль оценивалась как легкая (3 балла по ВАШ по сравнению с 6 исходными баллами). В группе 11 к моменту окончания шестимесячной монотерапии диенгестом ХТБ отсутствовала у 47,8% пациенток ($p < 0,05$), остальные отмечали лишь уменьшение ее интенсивности на 3 балла. Таким образом, комбинированная терапия ДНГ и рекомбинантным IL-2 при рецидивах боли умеренной интенсивности в 6 раз быстрее купировала болевой синдром и в 6 раз реже сопровождалась рецидивами

на фоне поддерживающей противорецидивной терапии ДНГ-КОК в циклическом режиме.

При рецидиве выраженной боли после введения рекомбинантного IL-2 на фоне приема ДНГ (группа 12) жалобы на тазовую боль к третьему месяцу лечения предъявляли 38,1% больных ($p < 0,05$), к шестому месяцу – 19,1% ($p < 0,05$) и только 1 больная (4,8%) – к концу периода мониторинга ($p < 0,05$). На фоне монотерапии ДНГ (группа 13) тазовая боль имела тенденцию к снижению лишь к концу 6 месяца терапии и фиксировалась у 75,0% больных ($p < 0,05$), после 9 месяцев лечения болевой симптом наблюдался у 60,0% пациенток, хотя в целом пациенты и отмечали уменьшение его интенсивности в среднем на $3 \pm 0,75$ балла по ВАШ. При переводе на циклический режим приема ДНГ-КОК рецидив боли возник у 15,0% пациенток.

Таким образом, монотерапия ДНГ эффективно воздействовала лишь на 15,0% пациенток с рецидивом тазовой боли выраженной интенсивности, тогда как комбинированная терапия привела к купированию болевого синдрома у 95,2% пациенток (6,3 раза) причем статистическая достоверность межгрупповой разницы прослеживалась уже с первого месяца терапии. Заслуживает внимание и то, что при переводе с ДНГ на циклический прием ДНГ-КОК у 23% пациенток возникли рецидивы ХТБ, тогда как при комбинированной терапии рецидивы отсутствовали до конца периода наблюдения.

Наиболее эффективной в отношении улучшения качества жизни и состояния психоэмоционального статуса при ХТБ умеренной и тяжелой степени, вызванной впервые выявленным ПЭ, также оказалась адъювантная терапия ДНГ с последующим переходом на ДНГ-КОК. Терапия ДНГ-КОК имела достоверно менее выраженный эффект как по скорости купирования психоэмоциональных нарушений (в 1,5 раза), так и по противорецидивной эффективности (в 2 раза). При лечении реци-

дива ХТБ, обусловленной ПЭ, достоверно более эффективно влияла на психоэмоциональный статус комбинированная терапия ДНГ с применением рекомбинантного IL-2, относительно соответствующего лечения без использования иммуномодуляции, в 10 раз при умеренной и в 16 раз при выраженной интенсивности тазовой боли. Это подчеркивает патогенетическую обоснованность иммунокоррекции в комплексном лечении рецидивов ХТБ при ПЭ, как фактора, полноценно блокирующего ноцицептивный и частично невропатический компонент боли, и, следовательно, опосредованно восстанавливающий создавшуюся дефицитарность анальгетической серотониновой системы. Необходимо отметить, что динамические изменения психоэмоционального статуса и качества жизни на фоне проводимой дифференцированной терапии у пациенток с ХТБ, обусловленном ПЭ, соответствовали клинической картине и коррелировали с изменениями в цитокиновом и серотониновом статусе.

Оценивая в целом иммунологическую эффективность сравниваемых видов терапии больных с ХТБ умеренной интенсивности, обусловленной впервые выявленным ПЭ, выявлено, что положительные клинические эффекты ДНГ сопровождаются более ранним нивелированием дисбаланса исследуемых цитокинов, чем при назначении ДНГ-КОК. В частности, нормализация содержания, исходно повышенного IL-1 β в группе 6 наблюдалась через 6 месяцев от начала адъювантной терапии (IL-1 β – 68,25 \pm 6,23 пкг/мл; $p < 0,05$), тогда как при использовании ДНГ-КОК (группа 7), таковое было отмечено лишь в поздние сроки мониторинга (через 12 месяцев) – 67,94 \pm 7,35 пкг/мл. Мониторинг расчетной величины ПВИ явился наиболее показательным у пациенток всех сателлитных групп. Так при умеренной и даже выраженной ХТБ, обусловленной впервые выявленным ПЭ ПВИ был приближен по значению к контрольному диапазону во все сроки наблюдения, однако у пациен-

ток групп 6 и 8 на фоне приема ДНГ с последующим приемом ДНГ-КОК в циклическом режиме значения ПВИ были наиболее приближены к средним значениям группы контроля после 6 месяцев адъювантной терапии ДНГ (0,2 \pm 0,05 и 0,22 \pm 0,05 соответственно против 0,19 \pm 0,03 у здоровых женщин). На фоне приема ДНГ-КОК в непрерывном и затем циклическом режиме (группы 7 и 9) ПВИ приблизился к значениям контрольной группы лишь к 12 месяцу мониторинга (0,22 \pm 0,03 и 0,24 \pm 0,03 соответственно).

Оценка содержания в периферической крови регуляторного IL-2, у больных с ХТБ умеренной и выраженной интенсивности, обусловленной впервые выявленным ПЭ, также показала преимущества адъювантной терапии диеногестом с переходом на КОК относительно таковой ДНГ-КОК. Так, в динамике наблюдений за больными клинических групп 6 и 8 установлено снижение уровня IL-2 в 2 раза уже с 3-х месяцев от начала терапии диеногестом с достижением средних величин группы контроля в конце мониторинга (2,51 \pm 0,19 пкг/мл и 2,52 \pm 0,19 пкг/мл, соответственно против 2,80 \pm 0,06 пкг/мл в контроле), тогда как при использовании в адъювантной терапии ДНГ-КОК таковые изменения имели место лишь через год от начала терапии в группе 7 (3,11 \pm 0,19 пкг/мл) и через 24 месяца в группе 8 (3,12 \pm 0,35 пкг/мл).

Сравнительная оценка иммунологической эффективности терапии диеногестом без включения в нее рекомбинантного IL-2 у больных с рецидивами ХТБ при ПЭ умеренной и выраженной интенсивности (группы 11 и 13) не позволила выявить ее ранних и даже отдаленных позитивных эффектов. В частности, несмотря на тенденцию к нормализации, определяемой по ПВИ, его значения не вошли в диапазон группы контроля даже в самые отдаленные сроки мониторинга – 24 месяца (0,39 \pm 0,04 и 0,41 \pm 0,04 соответственно). Терапия ДНГ с включением рекомбинантного IL-2 у больных с рецидивом ХТБ при

ПЭ (группы 10 и 12) позволяет полностью нормализовать величину ПВИ ($0,22 \pm 0,04$ и $0,20 \pm 0,03$ соответственно) к 6-му месяцу от начала лечения. Следует отметить, что сочетание ДНГ с рекомбинантным IL-2 уже в ранние сроки (к 3 месяцу наблюдений) влияло на цитокиновый дисбаланс и, следовательно, на расчетное число ПВИ, приводя к его уменьшению в 1,6 раз в группе 10 и 2,4 раза в группе 12.

Резюмируя изложенное в целом, следует заключить, что при лечении больных с ХТБ умеренной и выраженной интенсивности, обусловленной впервые выявленным ПЭ, более эффективной в отношении нивелирования цитокинового дисбаланса является терапия с использованием ДНГ с переходом на профилактический циклический режим ДНГ-КОК, а у пациентов с рецидивами ХТБ умеренной и выраженной интенсивности – сочетанная иммуностропная терапия ДНГ и рекомбинантным IL-2 с переходом на поддерживающий режим ДНГ-КОК.

При мониторинге серотонинового статуса у пациенток с ХТБ умеренной и выраженной интенсивности, обусловленной впервые выявленным ПЭ установлено достоверно более быстрое и полноценное восстановление уровня серотонина периферической крови при назначении адъювантной терапии ДНГ с переходом на циклический режим ДНГ-КОК по сравнению с длительной терапией ДНГ-КОК. Так, в течение первого месяца, на фоне приема ДНГ отмечался достоверный положительный прирост уровня серотонина до значения $201,4 \pm 4,9$ нг/мл при умеренной интенсивности боли (группа 6), и к 3-му месяцу терапии – до значения $193,7 \pm 6,5$ нг/мл при выраженной интенсивности (группа 8) ($p < 0,05$). Уровень серотонина достиг нормативных значений в группах 6 и 8 к 6-му и 9-му месяцу терапии соответственно. Достоверный прирост серотонина при приеме ДНГ-КОК отмечался в группах 7 и 9 (умеренная и выраженная интенсивность) к 6-му месяцу терапии ($184,9 \pm 6,4$ нг/мл и $174,3 \pm 5,8$ нг/мл соответственно), однако до-

стиг нормативных значений к 9-му месяцу лечения только при умеренной исходной выраженности тазовой боли. Таким образом, ДНГ-КОК достоверно менее эффективно увеличивают прирост показателя уровня серотонина у пациенток с ХТБ при впервые выявленном ПЭ умеренной и тем более выраженной интенсивности.

В результате комбинированной терапии ДНГ и рекомбинантным IL-2 у пациенток групп 10 и 12 уже через месяц после начала лечения уровень серотонина статистически значительно увеличился до $182,5 \pm 4,8$ и $168,8 \pm 5,0$ нг/мл соответственно ($p < 0,05$), к 6-му месяцу терапии содержание серотонина в периферической крови у пациенток обеих групп соответствовало норме ($256,4 \pm 5,4$ и $232,5 \pm 5,8$ нг/мл) без последующего снижения. Напротив, в группах 11 и 13 уровень серотонина хоть и достоверно повышался от исходных значений к 3-му месяцу терапии, однако так и не достиг нормативных значений к концу периода мониторинга ($204,8 \pm 5,8$ нг/мл и $162,1 \pm 5,1$ нг/мл, соответственно). Это доказывает, что при рецидивах ХТБ у пациентов с ПЭ к более эффективному восстановлению серотонинового статуса приводит комплексное применение рекомбинантного IL-2 и ДНГ.

Таким образом, данные проведенного исследования доказывают, что в отличие от ДНГ-КОК гормоно- и иммуномодулирующих эффектов диеногеста достаточно для купирования ХТБ при впервые выявленном ПЭ. ДНГ-КОК эффективны в последующем, в качестве длительной поддерживающей терапии при любом течении ПЭ. При рецидивах монотерапия диеногестом не позволяет в полной мере справиться с факторами формирования ХТБ при ПЭ, что соответствует и клинической картине. Установлено, что дополнительное введение рекомбинантного IL-2 ведет к полноценному устранению цитокиновых дисфункций (нейтрализует воспалительный механизм формирования компонентов боли), соответственно по-

вышается концентрация серотонина в периферической крови (как маркера изменения уровня серотонина в ЦНС), способствуя значительному ослаблению невропатического и психогенного компонентов боли.

Практические рекомендации

1. В качестве адъювантной терапии у пациенток с впервые выявленной ХТБ при ПЭ рекомендуется использовать диеногест по 2 мг/сут. в течение 6-9 месяцев (в зависимости от выраженности болевого синдрома).

2. При рецидиве ХТБ, обусловленной ПЭ, целесообразна комбинированная терапия диеногестом и рекомбинантным IL-2: диеногест 2 мг/сут. в течение 6-9 месяцев (в зависимости от интенсивности боли) и параллельное введение рекомбинантного IL-2 (Ронколейкин®) по 0,5 мг на 400 мл 0,9% раствора натрия хлорида внутривенно трижды через день.

3. Пациенткам с ХТБ при ПЭ, не планирующим беременность, после окончания первого этапа адъювантной и противорецидивной терапии целесообразно использовать диеногест-содержащие КОК.

Список опубликованной литературы:

1. Мусольянец Р.А. Дифференцированная терапия хронической тазовой боли у больных перитонеальным эндометриозом. / Р.А. Мусольянец // Автореферат дисс.... канд. мед. наук. – Иваново. – 2016. – С. 23.

2. Особенности продукции цитокинов у пациенток с хронической тазовой болью, ассоциированной с перитонеальным эндометриозом / Н.В. Колесникова, И.И. Куценко, А.Е. Хорольская, Е.И. Кравцова, Р.А. Мусольянец // Российский иммунологический журнал. – 2015 – 9(18). – С. 108.

3. Мусольянец Р.А. Клиническая эффективность различной медикаментозной терапии рецидивов синдрома хронической тазовой боли при перитонеальном эндометриозе. / Р.А. Мусольянец, И.И. Куценко, Е.И. Кравцова, Н.Р. Данилова // Кубанский научный медицинский вестник. – 2015. – 6(155). – С. 89.

4. Мусольянец Р.А. Цитокины крови при перитонеальном эндометриозе, ассоциированном с бесплодием. / Р.А. Мусольянец, И.И. Куценко, Н.В. Колесникова, А.Е. Хорольская // Материалы VII Регионального научного форума «Мать и Дитя». – Сочи. – 2014. – С. 255.

5. Мусольянец Р.А. Иммунотропные эффекты адъювантной гормонотерапии перитонеального эндометриоза, ассоциированного с бесплодием / Р.А. Мусольянец, И.И. Куценко, Н.В. Колесникова // Материалы XV Всероссийского научного форума «Мать и Дитя». – Москва. – 2014. – С. 303.

6. Мусольянец Р.А. Иммунотропные эффекты агонистов гонадолиберина в адъювантной терапии перитонеального эндометриоза. / Р.А. Мусольянец // Материалы XIII Региональной научно-практической конференции молодых ученых и студентов Юга России «Медицинская наука и здравоохранение». – Краснодар. 2014. – С. 89.

7. Мусольянец Р.А. Взаимосвязь клинко-иммунологических и психоэмоциональных расстройств у пациентов с синдромом хронической тазовой боли, обусловленной перитонеальным эндометриозом. / Р.А. Мусольянец, И.И. Куценко, Е.И. Кравцова // Материалы VIII Регионального научного форума «Мать и Дитя». – Сочи. – 2015. – С. 118.

8. Куценко И.И. Продукция серотонина и особенности психоэмоционального статуса при синдроме хронической тазовой боли у больных перитонеальным эндометриозом. / И.И. Куценко, Р.А. Мусольянец, Е.И. Кравцова // Материалы XVI Всероссийского форума «Мать и Дитя». – Москва. – 2015. – С. 114.

9. Мусольянец Р.А. Особенности гормонального статуса при различном характере течения и интенсивности синдрома хронической тазовой боли у больных перитонеальным эндометриозом. / Р.А. Мусольянец, И.И. Куценко // ProTest. – 2015. – 2. – С. 43.

10. Мусольянец Р.А. Повышение эффективности терапии рецидивов хронической тазовой боли при перитонеальном эндометриозе. / Р.А. Мусольянец, И.И. Куценко // Материалы XIV Региональной научно-практической конференции молодых ученых и студентов Юга России «Медицинская наука и здравоохранение». – Краснодар. –2015. – С. 74.

11. Куценко И.И. Особенности продукции цитокинов у пациенток с хронической тазовой болью, ассоциированной с перитонеальным эндометриозом./ И.И. Куценко, А.Е. Хорольская, Р.А. Мусольянец, Н.В. Колесникова // R.J. Immunology. – 2015. – 9(18). – С. 108–110.

12. Куценко И.И. Серотониновый и цитокиновый статус пациенток с хронической тазовой болью при перитонеальном эндометриозе. / И.И. Куценко, Р.А. Мусольянц, Е.И. Кравцова, Л.А. Холина // Доктор.Ру. – 2016. – 7(124). – С. 10–14.

13. Куценко И.И. Особенности формирования компонентов хронической тазовой боли при перитонеальном эндометриозе. / И.И. Куценко, Е.И. Кравцова, Р.А. Мусольянц, Е.И. Назаренко // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2016. – 2(11). – С. 189–191.

2.4. Цитокиноterapia в лечении аденомиоза

Последние десятилетия отмечается неуклонный рост заболеваемости аденомиозом во всех возрастных группах и наблюдается тенденция к увеличению частоты встречаемости аденомиоза у молодых женщин, не реализовавших репродуктивную функцию. Частота его выявления в популяции колеблется от 10 до 61 % В удаленных матках частота обнаружения аденомиоза достигает 46–70 % [Л.В. Адамян, 2015, Н.В. Незнамова, О.Ю. Иванова, А.Н. Мальцева, А.А. Конопля, А.Л. Локтионов, 2015, В.А. Линде, М.В. Резник, В.А. Тарасенкова, А.Н. Мальцева, А.А. Конопля, Н.В. Незнамова, О.Ю. Иванова, А.И. Конопля, 2016]. Несмотря на значительное количество исследований посвященных различным аспектам аденомиоза вопросы лечения данного заболевания представляют значительные трудности и являются одной из важнейших проблем современной гинекологии [А.Ф. Арутюнян, С.Н. Гайдуков, В.Н. Кустаров, 2016, Э.Э. Садыхова, 2018, А.А. Олина, Т.А. Метелева, 2018]. По мнению многочисленных авторов, исходя из многофакторности патогенетических моментов, необходим комплексный подход к лечению данного заболевания. Общепринятое комплексное лечение аденомиоза предусматривает воздействия, направленные на ликвидацию жалоб, коррекцию нарушений гормональной, иммунной и антиоксидантной систем,

осуществление коррекции морфобиохимических изменений (нарушений микроциркуляции в миометрии, тканевой гипоксии, отека стромы миометрия, дестабилизации клеточных мембран, сопровождающихся нарушением внутрикоммуникативных взаимоотношений в системе кровь-ткань матки), а также лечение сопутствующих генитальных и экстрагенитальных заболеваний [В.Е. Радзинский, А.И. Гус и др., 2016, Н.В. Незнамова, О.Ю. Иванова, А.А. Конопля, 2016, Р. Lindsay, 2015]. Спорные вопросы патогенеза аденомиоза делают возможным равноправное существование различных клинических подходов к выбору лечебного воздействия [Н.В. Незнамова, О.Ю. Иванова, А.Н. Мальцева, А.А. Конопля, А.Л. Локтионов, 2015, О.Б. Калинин, Ю.В. Тезиков, И.С. Лунатов, 2017]. Тем не менее, современные принципы лечения генитального эндометриоза основаны на представлении об этом заболевании как гормонозависимом, развивающемся на фоне нарушенного иммунного гомеостаза [R. Barbieri, 2012]. В связи с чем, на современном этапе основным методом лечения внутреннего эндометриоза является гормональная терапия – прогестагены, антигонадотропные препараты, аналоги гонадотропин-рилизинг гормонов [J. Rock, 2012, R. Shaw, 2015, A.D. Ebert, L. Dong, M. Merz, 2017, R.F. Casper, 2017]. Однако гормональная терапия не ликвидирует болезнь, а только подавляет, не предотвращая ее повторных проявлений [R. Devlieger, T. Hooghe, D. Timmerman, 2013].

Одним из предполагаемых механизмов, объясняющих имплантацию и прогрессивную пролиферацию эктопического эндометрия, является иммунная дисрегуляция [E. Parrott, M. Buterworth, A. Green, et al., 2011, R. Devlieger, T. Hooghe, D. Timmerman, 2013, S. Caruso, M. Iraci, S. Cianci, 2016]. Исходя из известных дисфункций иммунной системы, многие исследователи в комплексной терапии внутреннего эндометриоза использовали разнообразные иммуномодуляторы [Л.В. Адамян, 2015, А.И. Ищенко, Е.А. Кудрина, 2012], но эта терапия была сугубо эмпирической. Особенно важное значение при дан-

ной патологии имеет исследование функциональных свойств Т-клеточного звена иммунитета. Недостаточно изучена и роль цитокинов в патогенезе внутреннего эндометриоза. Проблемы пато- и саногенеза процессов, сопровождающихся прогрессией эктопических и метаплазированных клеток, контролируются функциями клеточного иммунитета (Т-клетки, НК-клетки, макрофаги), функциональная активность которых в значительной степени регулируется через IL-2 [С.В. Шрамко, В.Н. Зорина, Л.Г. Баженова, Р.М. Зорина, М.А. Сабанцев, Н.А. Зорин, 2015, N. *Sotnikova, I. Antsiferova, A. Malyshkina, 2012*].

В последние годы в онкологической практике и при других соматических заболеваниях, сопровождающихся дисфункциональными нарушениями иммунной системы, начала применяться цитокиновая и антицитокиновая иммуномодулирующая терапия [В.К. Козлов, 2012, Ж.И. Авдеева, И.А. Алпатова, Н.В. Медуницын, 2012, А. Zefer, X. Ma, 2013]. Большой интерес в этом аспекте представляет применение генно-инженерных препаратов рекомбинантного IL-2, обладающего плейотропной активностью в отношении различных клеток иммунной системы [В.К. Козлов, М.Ф. Лебедев, В.Н. Егорова, 2002], в особенности его наиболее близкого аналога отечественного препарата рекомбинантного IL-2 (Ронколейкин®). Исходя из изложенного, представляет интерес применение рекомбинантного IL-2 – Ронколейкина® в комплексной терапии аденомиоза с сравнительным клинико-иммунологическим мониторингом эффективности традиционного и предлагаемого методов терапии. Подобный подход позволит также прояснить некоторые неясные звенья иммунопатогенеза аденомиоза.

В рамках исследования влияния цитокилотерапии на эффективность лечения аденомиоза сотрудниками кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии и кафедры клинической иммунологии, аллергологии и лабораторной диагностики ФПК и ППС ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России проведена научно-исследовательская работа «Комплексная терапия аде-

номиоза с использованием Ронколейкина®» (исполнитель – соискатель ученой степени кандидата медицинских наук – Хорольская А.Е., научные руководители – заведующая кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии, д.м.н., профессор Куценко И.И.; профессор, д.м.н., Ханферян Р.А.). Целью исследования было поставлено – разработка и использование новой патогенетически обоснованной комплексной терапии с системным и местным применением Ронколейкина® для повышения эффективности лечения аденомиоза.

Было проведено клинико-иммунологическое обследование 112 женщин: 88 больным аденомиозом I–II степени распространения и 24 здоровым – группа иммунологического контроля (условно здоровые женщины, которым на 25–27 день менструального цикла производилось иммунологическое обследование). Основную группу составили больные, которым диагноз аденомиоза был установлен на основании клинического обследования с использованием дополнительных методов: ультразвукового и доплерометрического исследования, гистероскопии и отдельного выскабливания матки (РЛДВМ), цервикогистеросальпингографии, а также лабораторных методов. Все пациентки с аденомиозом были разделены на две группы: I группа (контрольная) – больные аденомиозом (44 пациентки: 28 – I степени распространения, 16 – II степени распространения), получавшие традиционную комплексную гормональную терапию; II группа (основная) – больные аденомиозом (44 пациентки: 26 – I степени распространения, 18 – II степени распространения) в дополнение к традиционной получавшие Ронколейкин®. Комплекс традиционной терапии начинали с первого дня следующей менструации от проведения гистероскопии и РЛДВМ после получения результатов патоморфологического исследования материала. Гормональная терапия проводилась неместраном (5 мг ежедневно с кратностью приема 2 раза в неделю) в непрерывном режиме в течение 6 месяцев. В настоящее время, в соот-

ветствии клиническими рекомендациями Министерства здравоохранения Российской Федерации от 2016 года, в качестве гормональной терапии нами применяется диеногест по 2 мг 1 раз в сутки в течении 6 месяцев. Больным II группы после установления диагноза на 2, 3, 6, 9 и 11 дни назначали Ронколейкин® по следующей методике: 0,25 мг Ронколейкина® разводили в 2 мл 0,9% раствора NaCl, доводили объем до 50 мл с добавлением 0,5 мл 10% раствора человеческого альбумина и, через полипропиленовый катетер, введенный в полость матки до уровня дна, в течение 6 часов орошали ее с дренированием через цервикальный канал. Одновременно 0,5 мг Ронколейкина®, растворенного в 2 мл воды для инъекций, вводили подкожно по 0,5 мл в четыре точки передней брюшной стенки. В настоящее время данный способ лечения был заменен (согласно инструкции РЛС) на введение рекомбинантный IL-2 (Ронколейкин®) внутривенно по 0,5 мг на 400 мл 0,9% раствора натрия хлорида трижды через день с 1 дня послеоперационного периода.

Традиционная комплексная гормональная терапия пациенткам II группы назначалась в те же сроки, что и в I группе. Оценка эффективности терапии проводилась по следующим критериям:

- 1) наличие и выраженность геморрагического синдрома (меноррагии, кровомазания до и после менструации, метроррагии);
- 2) наличие и выраженность болевого синдрома (альгоменорея, тазовая боль, диспареуния);
- 3) нарушения психоэмоциональной сферы;
- 4) бесплодие;
- 5) данные специального статуса (размеры матки перед менструацией, болезненность ее при пальпации);
- 6) ультразвуковые критерии;
- 7) качественные и количественные доплерометрические показатели;
- 8) иммунологический статус.

Клиническая эффективность оценивалась на фоне проводимой терапии, через 3 месяца от начала гормональной терапии и после окончания курса лечения в течение года (через 3, 6 и 12 месяцев). Иммунологическая эффективность оценивалась через 2 недели после окончания введения Ронколейкина® (перед назначением гормональной терапии) и также сразу после окончания курса гормональной терапии. Так как, наступление желанной беременности один из наиболее достоверных критериев излеченности аденомиоза, отражающее функционирование репродуктивной системы женщины, то из дальнейшего наблюдения исключались пациентки, у которых беременность наступала. Таким образом, через 3 месяца после окончания лечения в I группе осталось 42 пациентки, а во II – 34, через 6 месяцев после окончания лечения – 38 и 27 больных соответственно, а к окончанию проведения исследования 36 пациенток осталось в I и 27 – во II группах.

В обеих группах отмечалось уменьшение проявлений диспареунии, кроме того, при проведении обследования специального статуса выявлялась положительная динамика – уменьшение размеров и снижение болезненности при пальпации матки в обеих группах, хотя и при отсутствии достоверной разницы по данным показателей. Таким образом, уже на фоне проводимой терапии отмечалась более выраженная положительная динамика клинических проявлений у пациенток основной группы.

После окончания курса терапии у пациенток обеих групп отмечалась положительная клиническая динамика аденомиоза, хотя степень выраженности клинической эффективности в зависимости от метода терапии значительно отличалась. Через месяц после окончания курса гормональной терапии – после восстановления менструальной функции, беременность запланировали 16 пациенток I группы и 18 пациенток II группы, страдавших бесплодием, остальные женщины в течение

Таблица 2.4.1.
Динамика клинических проявлений в процессе мониторинга

Сроки исследования	Группы	Клинические симптомы										Исходное состояние
		Геморрагический синдром (количество симптомов)			Болевой синдром (количество симптомов)				Нарушение психоэмоциональной сферы (степень)			
		Крово-мазания	Мено-ррагия	Метро-ррагия	Тазо-вая боль	Альго-дисменорея	Диспа-реу-ния	I	II			
До начала лечения	I n=44	абс 27	33	2	20	34	8	36	6	16		
	%	61,4	75,0	4,5	45,4	77,3	18,2	81,8	13,6	36,4		
Через 3 месяца от начала лечения	II n=44	абс 24	38	3	22	30	7	36	4	18		
	%	54,5	86,4	6,8	50	68,2	15,9	81,8	9,1	40,9		
	I n=44	абс -	-	0	17	-	6	29	5	-		
	%	-	-	0	38,6	-	13,6	65,9	11,7	-		
	II n=44	абс -	-	0	10	-	2	19	2	-		
	%	-	-	0	22,7	-	4,5	20,6	4,5	-		

Сроки исследования	Группы	Клинические симптомы										Исходное состояние
		Геморрагический синдром (количество симптомов)			Болевой синдром (количество симптомов)				Нарушение психоэмоциональной сферы (степень)			
		Крово-мазания	Мено-ррагия	Метро-ррагия	Тазо-вая боль	Альго-дисменорея	Диспа-реу-ния	I	II			
3 мес.	I n=42	абс 16	19	0	12	17	4	21	4	14		
	%	38,1	45,3	0	28,6	40,5	9,5	50	9,5	33,3		
6 мес.	II n=34	абс 6	*	0	5	*	0	7	1	8		
	%	17,6	20,6	0	14,7	14,7	0	20,6	2,9	23,5		
12 мес.	I n=38	абс 14	15	0	9	12	0	18	2	10		
	%	36,8	39,5	0	23,7	31,6	0	47,4	5,3	26,3		
	II n=27	абс 3	5	0	2	*	0	4	0	*		
	%	11,1	18,5	0	7,4	14,8	0	14,8	0	3,7		
	I n=36	абс 16	16	0	11	15	1	20	3	8		
	%	44,4	44,4	0	30,5	41,7	2,8	55,6	8,3	22,2		
	II n=27	абс *	*	0	*	*	0	4	0	*		
	%	11,1	18,5	0	7,4	14,8	0	14,8	0	3,7		

Примечание (здесь и далее): Знак “**” показывает достоверность различий $P < 0,05$;

Знак “***” показывает достоверность различий $P < 0,01$

Знак “****” расположенный в верхней части ячейки показывает различий между исходными данными и в данной группе в данный период исследования;

Знак “****” расположенный в нижней части ячейки указывает на достоверность различий в сравниваемых группах.

всего периода наблюдения использовали барьерный метод контрацепции. В первые 3 месяца после окончания основного курса лечения беременность наступила у 10 женщин II группы и только у 2 группы сравнения, в течение последующих трех месяцев беременность наступила у 7 пациенток II группы и 4 – I группы (рис. 2.4.1).

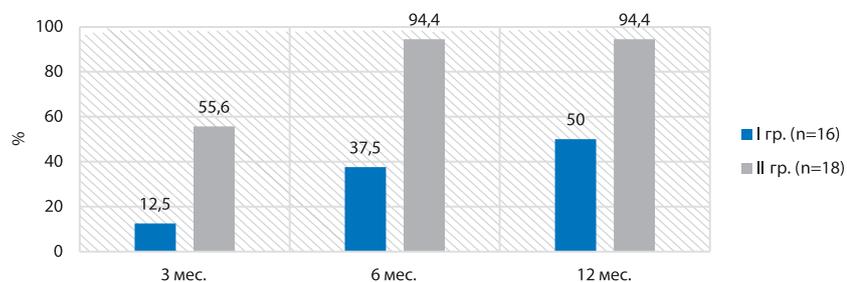


Рис. 2.4.1 Динамика частоты наступления беременности у больных, страдающих бесплодием в процессе мониторинга [А.В. Хорольская, И.И. Куценко, 2005]

За последующие 6 месяцев наблюдения, у одной оставшейся пациентки II группы беременность так и не наступила, а в I группе наступила у 2 женщин. В результате к концу года наблюдения после окончания лечения жалобы на бесплодие предъявляли 8 пациенток первой группы и 1 пациентка второй. Таким образом, реализовали свое желание забеременеть 17 пациенток из 18 (94,4%) основной (второй) группы и только 8 пациенток – из 16 (50%) ($p < 0,01$), получавших традиционную терапию.

До начала лечения нарушения менструальной функции отмечались у всех пациенток обеих групп. Основными проявлениями являлись меноррагии в I группе 75,0% и во II – 86,4% больных, кровомазания до менструации 61,4% и 54,5% больных соответственно, метроррагии – 4,5% в I и 6,8% – во II группе (рис. 2.4.2). После окончания курса гормональной терапии

в обеих группах отмечена выраженная положительная динамика геморрагического синдрома. Так, в обеих группах как через 3, так через 6 и 12 месяцев полностью отсутствовали метроррагии.

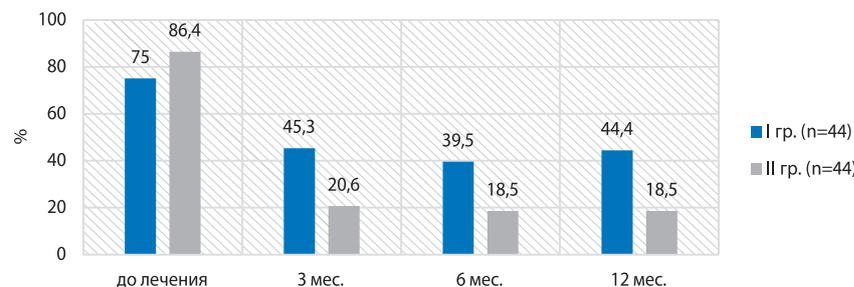


Рис. 2.4.2 Динамика частоты проявлений меноррагии в процессе мониторинга [А.В. Хорольская, И.И. Куценко, 2005]

До начала лечения 36,4% пациенток группы сравнения и 40,9% основной предъявляли совокупные жалобы на меноррагии и кровомазания до и после менструации, через 3 месяца после окончания лечения те же жалобы предъявляли 23,8% и 8,8% больных соответственно. Через 6 месяцев после окончания лечения жалобы на данные симптомы предъявляли 21,1% пациенток – I, а также 7,4% – II группы (рис. 2.4.3).

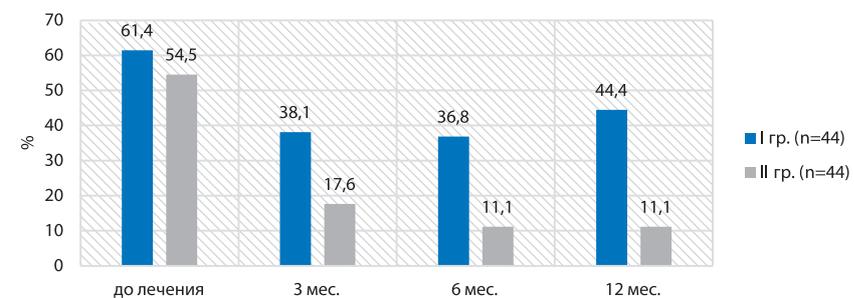


Рис. 2.4.3 Динамика частоты проявлений кровомазания в процессе мониторинга [А.В. Хорольская, И.И. Куценко, 2005]

К концу года наблюдения указанные симптомы отмечались у 25,0% пациенток группы, получавшей традиционное лечение, включая 1 случай (2,8%) рецидива, в то время как в основной группе состояние оставалось стабильным. До начала терапии жалобы только на кровомазание предъявляли 25,0% пациенток I и 13,6% – II группы, через 3 месяца после окончания лечения количество пациенток снизилось до 14,3% и 8,8% соответственно, к концу первого полугодия количество этих больных составляло 15,8% в группе сравнения и 13,7% в основной группе. Через 12 месяцев после окончания лечения – кровомазание перед менструациями встречалось у 19,4% пациенток I группы, включая 1 случай (2,8%) рецидива, во II группе – у 1 (3,7%). До начала терапии жалобы на меноррагии предъявляли 38,6% пациенток I и 45,5% II группы, после окончания лечения по данному симптому также отмечалась положительная динамика в обеих группах. Так, через 3 месяца количество больных снизилось до 21,4% в I и 11,8% во II группе, через 6 месяцев меноррагии отмечались у 18,4% и 11,1% соответственно. В течение следующих 6 месяцев количество больных с данной жалобой не изменилось в обеих группах.

Таким образом, в течение 3 месяцев после окончания лечения в I группе нормализация менструальной функции наступила у 40,5% женщин, а во II – у 70,6%, к концу первого полугодия – у 44,7% и 77,8% пациенток соответственно, а к концу года после окончания терапии в группе сравнения отмечен рецидив геморрагических симптомов у 5,6% пациенток, в то время, как в основной группе отмечался стойкий клинический эффект, рецидивов не наблюдалось. Количество больных, отмечавших после лечения наличие геморрагического синдрома во II группе достоверно ($p < 0,01$) снизилось, в то время как в группе, получавшей только традиционную терапию достоверного различия выявлено не было. При этом, эффективность лечения в основной (II) группе была достоверно ($p < 0,05$) бо-

лее высокой, чем в группе сравнения по критерию «меноррагия» (рис. 26) через 3 и 12 месяцев после окончания лечения, а по критерию «кровомазание» через 12 месяцев после окончания терапии. Следует отметить, что к концу года наблюдения в группе сравнения у 2 пациенток наблюдался рецидив геморрагического синдрома, в то время как в основной группе отмечалась стабилизация состояния.

До начала терапии болевой синдром имел место у большинства больных аденомиозом I и II групп – 90,9% и 88,6% соответственно. После окончания основного курса терапии отмечена положительная динамика в течении болевого синдрома в обеих группах. Так, количество пациенток основной группы, предъявлявших жалобы на наличие альгоменореи, достоверно снизилось через 3 месяца ($p < 0,05$) и через 6–12 месяцев ($p < 0,01$), в то же время, в группе сравнения достоверная эффективность лечения ($p < 0,05$) по данному критерию выявлялась только через 6 месяцев после окончания терапии. Сравнительная эффективность лечения синдрома альгоменореи в основной группе также была достоверно ($p < 0,05$) более высокой, чем в группе сравнения уже через 3 месяца после лечения и в течение всего периода мониторинга (рис. 2.4.4).

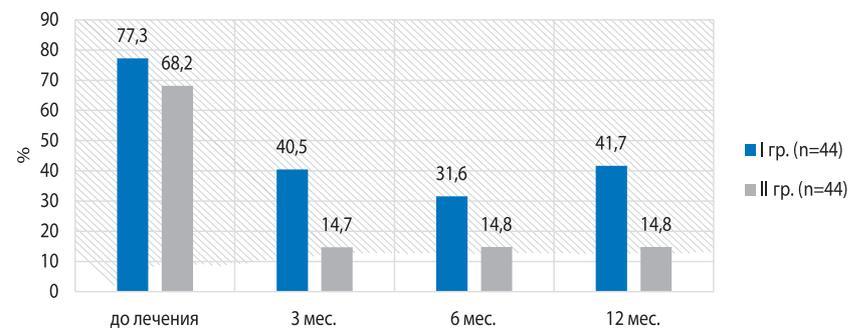


Рис. 2.4.4 Динамика частоты проявлений альгодисменореи в процессе мониторинга [А.В. Хорольская, И.И. Куценко, 2005]

Безболезненные менструации через 3 месяца после окончания лечения отмечались у 59,5% пациенток I группы и у 85,3% – II группы, через 6 месяцев – у 68,4% и 85,2% пациенток I и II групп соответственно. К концу периода наблюдения в группе сравнения отмечалось 3 случая рецидива альгоменореи, в то время как в основной группе эффективность терапии оставалась стабильной.

Нарушения психоэмоциональной сферы наблюдались у большинства больных аденомиозом (95,4% и 90,9% в I и II группах соответственно). У почти половины (45,5%) больных основной группы улучшение отмечалось еще до начала гормональной терапии на фоне курса Ронколейкина®. Данный факт трудно поддается интерпретации, хотя и другие исследователи отмечали повышение эмоционального фона и снижение субъективного ощущения боли на фоне системного применения Ронколейкина®. Уже через 3 месяца от начала гормональной терапии выявлялась достоверная разница ($p < 0,05$) в нормализации психоэмоционального статуса, а в течение всего года наблюдения после окончания курса терапии достоверность эффективности лечения еще более выражена ($p < 0,01$) (рис. 2.4.5).

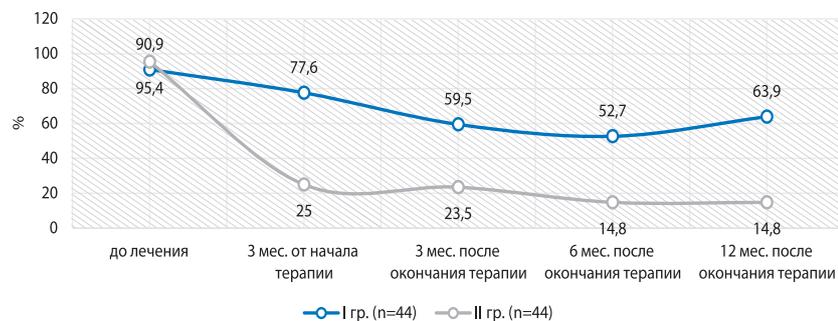


Рис. 2.4.5 Динамика частоты проявлений психоэмоциональных нарушений в процессе мониторинга [А.В. Хорольская, И.И. Куценко, 2005]

В то же время достоверный клинический эффект в группе сравнения был достигнут только через 6 месяцев после окончания терапии, а за последующие полгода ухудшение психоэмоционального состояния отметили 8,3% пациентки. Эффективность лечения во II группе была достоверно выше ($p < 0,05$) через 3 месяца и ($p < 0,01$) через 6–12 месяцев после окончания основного курса терапии, чем в группе сравнения.

До начала терапии нормальные размеры матки отмечались у 18,2% и 13,6% больных аденомиозом в I и II группах соответственно. Наиболее часто (в 41–45%) увеличение матки было небольшим, достигая всего лишь 5 недель перед менструацией. Через 3 месяца от начала лечения в обеих группах отмечена положительная динамика в уменьшении размеров матки – до нормальных величин у 22,7% и 25% в группах соответственно.

Эффективность терапии через 3 месяца после окончания основного курса в обеих группах проявилась значительным уменьшением размеров матки, в особенности во II группе ($p < 0,05$). При этом к концу первого полугодия количество больных, у которых размеры матки пришли к норме среди пациенток основной группы было на 40% больше, чем среди женщин, получавших традиционную терапию ($p < 0,05$) (рис. 2.4.6). Следует отметить, что у больных II группы, у которых (31,8%) до лечения выявлялось значительное (до 7–8 недель) увеличение размеров матки, отмечалась достоверная положительная динамика, тогда как в группе сравнения выраженной динамики по данному показателю выявлено не было. К 12 месяцам наблюдения в обеих группах дальнейшей динамики по данному параметру не отмечалось.

Таким образом, в результате проведенной терапии отмечена положительная динамика клиники заболевания у пациенток обеих групп, однако эффективность лечения отличалась в зависимости от метода проводимой терапии, так на фоне лечения

наблюдалась более выраженная положительная динамика у пациенток основной группы по критериям «тазовая боль», «нарушение психоэмоциональной сферы». Особо ценным является в 1,9 раза более высокая эффективность предлагаемого метода терапии в отношении наиболее достоверного критерия, отражающего функционирование репродуктивной системы женщины – наступления желанной беременности. Также заслуживает внимания более эффективное восстановление менструальной функции в 1,8 раза у больных основной группы, в 1,7 раза более частой ликвидации болевого синдрома, более эффективным и быстрым (в 1,6 раза) уменьшении размеров матки, особенно при высоких степенях ее увеличения, уменьшении проявлений нарушений психоэмоциональной сферы. Следует отметить, что основная положительная динамика по всем исследованным критериям отмечалась в первые 6 месяцев после отмены гормональной терапии. В дальнейшем состояние либо стабилизировалось, что имело место у пациенток II группы, либо развивались рецидивы заболевания.

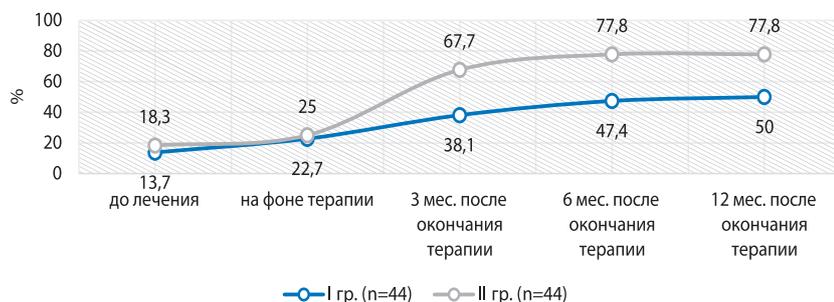


Рис. 2.4.6 Динамика нормализации размеров матки в процессе мониторинга [А.В. Хорольская, И.И. Куценко, 2005]

По данным ультразвуковых исследований отмечалась положительная динамика в обеих группах на фоне лечения и в течение первых 6 месяцев после окончания основного курса терапии (таб. 2.4.2).

Но сравнительная эффективность лечения в группах различалась. У большинства пациенток до начала лечения отмечалось наличие гипо- и анэхогенных структур в области базального слоя эндометрия – 90,9% и 95,4% в I и II группах соответственно. На фоне проведения традиционного курса терапии отмечалось уменьшение количества пациенток с данными УЗ-признаками во II группе – 63,6%, а в I группе – 18,2%; после окончания лечения через 3 месяца – во II группе – на 29,5% чаще и на 24,6% чаще – через 6 месяцев после окончания терапии. В течение второго полугодия наблюдения после основного курса в I группе отмечалось повторное появление этого симптома у 5,6% пациенток, в то время как в основной группе количество больных с данным УЗ-признаком осталось неизменным. Также до начала лечения УЗ-признаки «нечеткий контур полости матки» и «гиперэхогенные линейные структуры на границе эндометрия и миометрия» преобладали в обеих группах: нечеткий контур полости матки – в 100% в обеих группах и гиперэхогенные линейные структуры на границе эндометрия и миометрия – 81,2% в I и 95,4% – во II группе. На фоне проведения традиционного курса терапии отмечалась достоверная положительная динамика по исчезновению этих признаков во II группе ($p < 0,05$). Через 3 месяца после курса терапии количество пациенток также достоверно уменьшилось ($p < 0,05$), но по признаку «гиперэхогенные линейные структуры на границе эндометрия и миометрия» это различие было более выраженным ($p < 0,01$), к концу первого полугодия после окончания лечения выявлено значительное исчезновение этих УЗ-признаков в обеих группах, но в то же время сравнительная эффективность лечения во II группе достоверно различалась ($p < 0,05$). К окончанию периода мониторинга количество пациенток в обеих группах, у которых выявлялся нечеткий контур полости матки, практически не изменилось, в то время как по признаку «гиперэхогенные линейные структуры

Таблица 2.4.2.

Сроки исследования	Группы		Нечеткий контур полости матки	Гиперэхогенные линейные структуры на границе эндометрия и миометрия	Асимметричное утолщение стенок матки	Зоны повышенной эхогенности в миометрии, дающие линейные акустические тени
	I n=44	II n=44				
До начала лечения	абс	40	44	36	16	34
	%	90,9	100,0	81,2	36,4	77,3
Через 3 месяца от начала лечения	абс	42	44	42	17	37
	%	95,4	100,0	95,4	38,6	84,1
	абс	32	34	26	12	26
	%	72,7	77,3	59,1	27,3	59,1
	абс	14	22	18	6	14
	%	31,8	50,0	40,9	13,6	31,8

Сроки исследования	Группы		Нечеткий контур полости матки	Гиперэхогенные линейные структуры на границе эндометрия и миометрия	Асимметричное утолщение стенок матки	Зоны повышенной эхогенности в миометрии, дающие линейные акустические тени
	I n=42	II n=34				
3 мес.	абс	26	26	20	10	18
	%	61,9	61,9	47,6	23,8	42,8
6 мес.	абс	11	14	10	6	10
	%	32,4	41,2	29,4	17,6	29,4
12 мес.	абс	22	26	19	10	24
	%	57,9	68,4	50,0	26,3	63,2
После окончания лечения через	абс	9	11	10	6	*
	%	33,3	40,7	37,0	22,2	33,3
	абс	24	26	28	12	26
	%	66,7	72,2	77,8	33,3	72,2
	абс	9	11	*	6	*
	%	33,3	40,7	37,0	22,2	33,3

на границе эндометрия и миометрия» отмечалось увеличение количества пациенток в I группе на 27,8%, во II группе рецидива по данному симптому не наблюдалось.

Ультразвуковой критерий – «зоны повышенной эхогенности в миометрии, дающие линейные акустические тени», до начала лечения встречался у 77,3% пациенток I и 84,1% – II группы. Через 3 месяца от начала традиционного курса терапии количество пациенток основной группы, у которых наблюдался этот признак, снизилось на 52,3%, а в I группе – на 18,2% ($p < 0,01$). Эта же динамика характерна и в первые 3 месяца после окончания основного курса лечения. В течение последующих месяцев наблюдения у 22,2% пациенток I группы отмечалось повторное проявление данного симптома, в то время как в основной группе исчезновение этого признака продолжалось в течение первого полугодия после окончания лечения, а к концу периода наблюдения отмечалась стабилизация. Сравнительная эффективность лечения в группах по симптому «зоны повышенной эхогенности в миометрии, дающие линейные акустические тени» достоверно различалась ($p < 0,05$).

Одним из важнейших УЗ-критериев аденомиоза является ассиметричное утолщение стенок матки. До начала лечения этот признак присутствовал у 36,4% больных I и 38,6% пациенток II группы. Достоверное различие в эффективности лечения наблюдалось уже на фоне проводимого курса традиционного лечения ($p < 0,05$). Так, исчезновение этого признака отмечалось у 9,1% пациенток I группы и у 25% II группы. В течение первого полугодия наблюдения после окончания традиционного лечения происходило незначительное уменьшение данного УЗ-признака в I группе в 1,4 раза, а в последующие полгода наблюдался рецидив у 5,6% пациенток. В то время как во II группе динамики состояния по данному ультразвуковому признаку не наблюдалось в течение всего периода наблюдения после окончания терапии.

Заслуживает внимания, что в обеих группах в течение всего периода наблюдения отсутствовали ультразвуковые маркеры гиперпластических процессов эндометрия. Следует отметить, что изменения ультразвуковых показателей по всем исследованным критериям в большинстве совпадают с клиническими проявлениями заболевания: основная положительная динамика отмечалась на фоне проводимого основного курса терапии и в первые 6 месяцев после его отмены. В дальнейшем состояние либо стабилизировалось, что характерно для пациенток II группы, либо развивались рецидивы заболевания (от 2 до 9 пациенток группы, получавшей традиционную терапию).

По данным качественных показателей доплерометрии – нормальный кровоток в матке встречался всего у 27,3% пациенток – I группы и 25,0% пациенток – II группы. У большинства пациенток отмечался очаговый кровоток (50,0% и 47,7% больных I и II групп соответственно), в остальных случаях наблюдался диффузный кровоток. Положительная динамика в нормализации кровотока отмечалась в обеих группах на фоне лечения и в первые 6 месяцев после окончания основного курса терапии (таб. 2.4.3).

Таблица 2.4.3.
Динамика качественных доплерометрических показателей в процессе мониторинга

Сроки исследования	Группы	Маточный кровоток				
		Диффузный	Очаговый	Нормальный		
До начала лечения	I n=44	абс	10	22	12	
		%	22,7	50,0	27,3	
	II n=44	абс	12	21	11	
		%	27,3	47,7	25,0	
	Через 3 месяца от начала лечения	I n=44	абс	6	20	18
			%	13,6	45,5	40,9
II n=44		абс	6	11	26	
		%	13,6	25,0	59,1	
После окончания лечения через	I n=42	абс	4	20	18	
		%	9,5	47,6	42,9	
	II n=34	абс	1	9	24	
		%	2,9	26,5	70,6	
	3 мес.	I n=38	абс	2	19	17
			%	5,3	50,0	44,7
	6 мес.	II n=27	абс	0	8	19
			%	0	29,6	70,4
	12 мес.	I n=36	абс	4	18	14
			%	11,1	50,0	38,9
		II n=27	абс	1	7	19
			%	3,7	25,9	70,4

Так, за этот период времени маточный кровоток восстановился у 17,4% пациенток I группы, и у 45,4% II группы. При этом максимальный эффект в I группе наблюдался на фоне проведения традиционного курса терапии у 13,6% больных, а во II группе – через 3 месяца после окончания курса лечения – у 45,6% пациенток (на фоне лечения восстановление кровотока в матке в этой группе наблюдалось у 34,1% пациенток) ($p < 0,05$). Количество больных в I группе, имеющих нормальный маточный кровоток, как на фоне лечения, так и в течение всего периода наблюдения после окончания терапии, достоверно не различалось по сравнению с исходным, в то время как наличие случаев данного симптома в основной группе достоверно ($p < 0,05$) увеличилось. Через 3 месяца после окончания лечения в I группе нормальный кровоток наблюдался у того же количества больных, что и на фоне лечения, а к концу первого полугодия – восстановление кровотока в матке произошло еще у одной пациентки (2,6%). За последующие полгода отмечался рецидив патологического кровотока в 8,3% случаев у больных I группы, а в основной группе отмечалась стабилизация состояния качественных доплерометрических показателей.

Индекс резистентности (ИР) в маточных артериях в I группе до начала лечения составлял $0,77 \pm 0,03$ УЕ, во II группе – $0,76 \pm 0,03$ УЕ, что согласуется с данными литературы по некоторому снижению доплерометрических показателей за счет усиления кровоснабжения матки. Через 3 месяца от начала лечения отмечается повышение ИР в маточных артериях и в I и во II группах (табл. 6), однако в группе, получавших Ронколейкин®, повышение ИР более значимое – $0,88 \pm 0,04$ и $0,90 \pm 0,04$ УЕ в I и II группах соответственно. Это связано со снижением кровоснабжения матки и вазоспазмом маточных и спиральных артерий на фоне применения гормональной терапии. Отмечается достоверная разница показателей до начала лечения и на

его фоне в обеих группах. Но, при этом эффективность лечения в основной группе более выражена ($p < 0,01$), чем в I группе ($p < 0,05$). После окончания лечения через 3, 6 и 12 месяцев отмечается плавное снижение ИР в маточных артериях в обеих группах, однако, достоверной разницы не получено. Это согласуется с концепцией В.И. Демидова (1997) о сосудистой вазодилатации после отмены гормональной терапии. Аналогичная закономерность выявлена по ИР в эндометриоидных гетеротопиях. Однако, учитывая малый диаметр сосудов, располагающихся в эндометриоидных очагах, достоверной разницы в обеих группах не получено. Максимальная скорость кровотока в маточных артериях является углом зависимым показателем, значения которого зависят от расположения ультразвукового датчика относительно исследуемого сосуда, поэтому как отдельный критерий не используется, а применяется для расчета ИР в маточных артериях, который является углом независимым показателем и маркером состояния маточных артерий.

Однако, анализ данных показал, что во II группе выявляется достоверная разница по данному критерию до начала лечения и на его фоне ($p < 0,01$), также сравнительная эффективность лечения в группах через 3 месяца от начала лечения достоверно была более высокой во II группе ($p < 0,05$), что сопоставимо с результатами, полученными по показателю «ИР в маточных артериях» (Табл. 2.4.4).

Таблица 2.4.4.
Динамика количественных доплерометрических показателей в процессе мониторинга (М±m; P)

Сроки исследования	Группы	ИР в маточных артериях (УЕ)	ИР в эндометриоидных гетеротопиях (УЕ)	Максимальная скорость кровотока в маточных артериях (см/с)	
До начала лечения	I n=44	0,77±	0,83±	43±	
	II n=44	0,76±	0,84±	42±	
Через 3 месяца от начала лечения	I n=44	0,88±	0,87±	39,5±	
	II n=44	0,90±	0,950,05	*	
После окончания лечения через	3 мес.	I n=42	0,81±	41±	
		II n=34	0,87±	37,5±	
	6 мес.	I n=38	0,79±	0,84±	42±
		II n=27	0,85±	0,92±	42,5±
	12 мес.	I n=36	0,76±	0,82±	43,5±
		II n=27	0,77±	0,84±	41±

Таким образом, максимальная информативность для оценки эффективности проводимой терапии аденомиоза при использовании дополнительных методов исследования отмечена при сочетании стандартной эхографии с ультразвуковой доплерометрией. Полученные данные сопоставимы с динамикой клинических проявлений аденомиоза в течение всего периода наблюдения.

Иммунологическая эффективность терапии аденомиоза

Популяционный и субпопуляционный состав лимфоидных клеток

Через 2 недели после окончания введения Ронколейкина® в основной группе отмечается повышение относительного числа CD4+ на 22,6% и повышение абсолютного числа – на 14,5%, сопровождающееся нормализацией соотношения CD4+/CD8+ ($P<0,05$). Более выражены изменения в концентрации CD16+, а также лимфоцитов, имеющих мембранные рецепторы к CD25+ и HLA-DR+. Так, абсолютное и относительное количество NK-клеток у больных этой группы увеличилось по сравнению с исходными соответственно на 66,7% и 67,4% ($P<0,01$), CD25+ лимфоцитов – на 10,7% и 82,2% ($P<0,05$), HLA-DR+ лимфоцитов – на 32% и 50% соответственно ($P<0,01$). В то же время в группе сравнения не отмечалось выраженных изменений популяционного и субпопуляционного состава лимфоцитов (CD4+, CD3+, CD8+, CD4+/CD8, CD25+, HLA-DR) по сравнению с исходными данными (рис. 2.4.7).

В исследовании, проведенном после окончания гормональной терапии, в основной группе все исследованные параметры (CD4+, CD3+, CD8+, CD4+/CD8, CD25+, HLA-DR), отражающие популяционный и субпопуляционный состав лимфоидных клеток периферической крови, достигли уровня контроля. В то же время у больных группы сравнения по-прежнему отмечались достоверные отличия по сравнению с группой

условно здоровых женщин, заключающееся в повышении концентрации клеток HLA-DR+ и CD16+ клеток ($P<0,05$), хотя остальные показатели, в том числе соотношение CD4+/CD8+, вошли в пределы физиологической нормы.

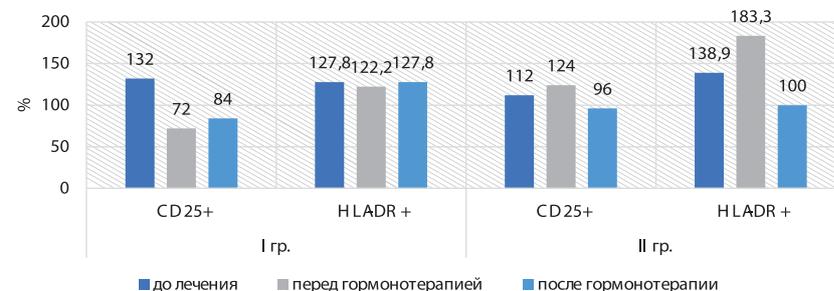


Рис. 2.4.7 Концентрация активационных рецепторов в периферической крови у больных аденомиозом в процессе мониторинга [Хорольская А.В., Ханферян Р.А., Куценко И.И., 2006]

Концентрация цитокинов в сыворотке крови

Перед началом гормональной терапии, то есть, после окончания курса введения Ронколейкина®, в основной группе отмечается снижение IL-1β и к окончанию курса гормонотерапии, уровень IL-1β практически достигал значений контроля (таб. 2.4.5). В группе сравнения оставалась исходно высокая концентрация IL-1β в течение первого месяца наблюдения, и только после окончания курса гормонотерапии выявлено незначительное снижение показателя, достоверно незначимое ($P<0,05$).

При сравнении концентрации IL-1β в двух группах больных аденомиозом отмечается достоверная разница во II группе после окончания курса гормонотерапии ($P<0,05$). Динамика IL-6 в сыворотке крови пациенток, страдающих аденомиозом, в значительной степени напоминает изменения характерные для IL-1β. Перед началом гормонотерапии концентрация IL-6 в основной группе несколько снизилась, но оставалась досто-

верно высокой по сравнению с исходным уровнем ($P < 0,001$). Однако после окончания курса гормонотерапии в этой группе отмечалось значительное падение концентрации IL-6, практически приближаясь к показателям группы контроля. Достоверная разница в параметрах IL-6 между двух групп также выявлялась сразу после окончания курса гормонотерапии.

Таблица 2.4.5.

Концентрация цитокинов в периферической крови в процессе мониторинга (pg/ml) ($M \pm m$; P)

[А.В. Хорольская, Р.А. Ханферян, И.И. Куценко, 2006]

Показатели Группы		IL-1 β	IL-6	TNF- α	IL-8	
Контрольная группа		3,6 \pm 0,9	6,7 \pm 1,3	16,2 \pm 2,5	11,7 \pm 3,8	
Больные аденомиозом	До начала терапии	I	* 10,3 \pm 2,4	** 19,8 \pm 3,9	* 32,1 \pm 6,9	** 86,3 \pm 20,4
		II	* 9,9 \pm 2,1	** 16,8 \pm 3,7	* 32,4 \pm 7,2	** 84,3 \pm 20,9
	Перед назначением гормонотерапии	I	** 12,1 \pm 2,9	* 16,6 \pm 4,7	* 33,1 \pm 6,1	** 74,3 \pm 15,1
		II	6,4 \pm 1,2	*** 32,4 \pm 6,7 *	8,9 \pm 2,9 **	19,9 \pm 4,4 *
	После окончания гормонотерапии	I	* 8,2 \pm 1,1	10,3 \pm 2,9 *	21,4 \pm 4,6	39,1 \pm 8,6
		II	4,9 \pm 0,7 *	6,1 \pm 1,3 *	13,2 \pm 2,8 *	21,7 \pm 5,5 *

Перед началом гормонотерапии в основной группе выявлено резкое, более чем в 3,6 раза снижение концентрации фактора некроза опухоли ($P < 0,01$), при этом уровень TNF- α был более низким (в 1,8 раза), чем в контрольной группе ($P < 0,05$). В дальнейшем содержание данного цитокина хотя и повышалось, но не достигало значений контроля. В I группе достовер-

ных различий в сывороточной концентрации TNF- α , по сравнению с исходными значениями, ни на одном сроке исследования выявлено не было. Однако, несмотря на отсутствие направленной иммуностропной терапии, после окончания курса гормонотерапии, содержание TNF- α в сыворотке крови снизилось на 33% и почти достигло значений контроля ($P > 0,05$).

Перед началом гормональной терапии концентрация IL-8 у пациентов основной группы снизилась в 4,2 раза, хотя и не достигла значений группы условно здоровых женщин, и данная тенденция сохранялась в течение всего периода наблюдения ($P > 0,05$). В группе сравнения в течение первого месяца наблюдения не отмечалось достоверного снижения показателя. И только после окончания курса гормонотерапии у пациентов I группы выявлено более чем в 2 раза снижение концентрации IL-8, но все же достоверно отличающиеся от группы контроля ($P < 0,05$).

Концентрация цитокинов в цервикагогинальной слизи

При исследовании показателей местного иммунитета в основной группе перед началом гормонотерапии (после окончания введения Ронколейкина®) выявлено достоверное снижение концентрации провоспалительных цитокинов – IL-1 β в 1,3 раза и TNF- α в 1,6 раза, и к окончанию основного курса терапии эти показатели несколько превышали значения группы контроля, практически приближаясь к ним ($P < 0,05$ – $P < 0,01$) (табл. 2.4.6). В группе сравнения, хотя и отмечалась положительная динамика перед и после проведения основного курса терапии, но уровень концентрации IL-1 β и TNF- α оставался достоверно более высоким, чем в группе здоровых женщин ($P < 0,05$). При оценке сравнительной эффективности терапии отмечалась положительная достоверная разница во II группе по значениям IL-1 β и TNF- α и перед и после проведения гормональной терапии ($P < 0,05$).

Перед началом гормональной терапии отмечалось значительное повышение концентрации IL-8 у пациентов основной группы (в 1,5 раза) ($P < 0,01$), и после окончания основного курса терапии она практически достигла значений группы здоровых женщин, даже несколько их превышая ($P > 0,05$). В группе сравнения перед началом гормональной терапии не отмечалось достоверного повышения показателя, и только после окончания основного курса терапии у пациентов I группы выявлено достоверное повышение концентрации IL-8, но все же достоверно отличающееся от группы контроля ($P < 0,05$). Сравнительная эффективность лечения была достоверно выше во II группе на всех этапах исследования ($P < 0,05 - P < 0,01$).

Таблица 2.4.6.

Концентрация цитокинов в цервикагинальной слизи в процессе мониторинга (pg/ml) ($M \pm m$; P)

[А.В. Хорольская, Р.А. Ханферян, И.И. Куценко, 2006]

Показатели Группы		IL-1 β	TNF- α	IL-8
Контрольная группа		180,0 \pm 6,48	79,9 \pm 7,03	624,3 \pm 23,22
Больные аденомиозом	До начала терапии	I	*	**
		II	**	**
	Перед назначением гормонотерапии	I	*	*
		II	*	*
	После окончания гормонотерапии	I	*	*
		II	*	*

Таким образом, проведенное исследование показало, что применение рекомбинантного интерлейкина-2 в комплексе терапии аденомиоза является эффективным способом коррекции нарушений иммунитета, приводящим к восстановлению активности Т-клеточного звена и нормализации уровня основных провоспалительных цитокинов. Ронколейкин® способствует оптимизации функционального состояния иммунной системы и подготавливает «почву» к восприятию последующей гормональной терапии. При этом изменения иммунной системы, выявленные в периферической крови и динамика провоспалительных цитокинов IL-1 β и TNF- α в цервикагинальной слизи, не являются специфичными для аденомиоза. Наиболее значимым является падение концентрации IL-8 – регулятора хемотаксиса и активатора нейтрофилов, при повышенном уровне других провоспалительных цитокинов в системе местного иммунитета в отличие от данных периферической крови до лечения, с адекватным подъемом уровня показателя в ответ на проведение иммуномодулирующей терапии с дальнейшей нормализацией до значений контроля. В связи с чем, полученные данные позволяют считать, что динамика уровня IL-8 в цервикагинальной слизи может служить основным иммунологическим критерием эффективности лечения аденомиоза.

Включение Ронколейкина® в схему лечения повысило клиническую эффективность терапии аденомиоза: в 1,9 раза чаще наступала беременность, в 1,8 раза чаще наблюдалось восстановление менструальной функции; в 1,7 раза чаще ликвидировался болевой синдром.

Практические рекомендации:

1. Рекомендуется в качестве первичной инструментальной диагностики использовать трансвагинальное ультразвуковое исследование (УЗИ).

2. Рекомендуется использование гистероскопии при необходимости получения ткани эндометрия для диагностирования гиперплазии эндометрия и исключения рака эндометрия.

3. Рекомендуется монотерапия прогестагенами в качестве терапии первой линии.

4. Больным с I и II степенью распространения аденомиоза после установления диагноза применение прогестагенов (диеногеста, левоноргестрел-содержащая внутриматочная система) целесообразно сочетать с иммуномодулирующей терапией рекомбинантным интерлейкином-2 (Ронколейкин®) по 0,5 мг на 400 мл 0,9% раствора натрия хлорида внутривенно трехкратно через день.

Список опубликованной литературы:

1. Колесникова Н.В. Особенности продукции цитокинов у пациенток с хронической тазовой болью, ассоциированной с перитонеальным эндометриозом. / Н.В. Колесникова, И.И. Куценко, А.Е. Хорольская, Е.И. Кравцова, Р.А. Мусольянц // Российский иммунологический журнал. – 2015. – 18(9). – С. 108.

2. Хорольская А.Е. Комплексная терапия аденомиоза с использованием Ронколейкина®. / А.Е. Хорольская // Автореферат дисс.... канд. мед. наук. – Краснодар. – 2006. – С. 23.

3. Куценко И.И. Оптимизация подготовки к программе ЭКО пациенток с аденомиозом. / И.И. Куценко, И.Н. Лукошкина, М.А. Губанова, А.Е. Хорольская // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. – 2012. – 5. – С. 160.

4. Баширов Э.В. Болевые синдромы в акушерстве, гинекологии и педиатрии. / Э.В. Баширов, И.И. Куценко, А.Е. Хорольская, И.Г. Измайлова, [и др.] // Российский журнал боли. – 2011. – 2(31). – С. 102–107.

5. Куценко И.И. Современные подходы к лечению больных наружным генитальным эндометриозом, сопряженным с бесплодием. / И.И. Куценко, А.Е. Хорольская, В.А. Хорольский, Н.В. Колесникова // Медицинский вестник Юга России. – 2011. – 2. – С. 75–80.

6. Куценко И.И. Оптимизация лечения больных наружным генитальным эндометриозом, страдающих бесплодием с использованием

цитокинотерапии. / И.И. Куценко, А.Г. Чобанян, А.Е. Хорольская // Кубанский научный медицинский вестник. – 2009. – 1(106). – С. 58–63.

7. Кравцова Е.И. Взаимосвязь цитокинового профиля фолликулярной жидкости и гормонального статуса у пациенток с аденомиозом при неудачных попытках ЭКО. / Е.И. Кравцова, И.И. Куценко, В.А. Авакимян, [и др.] // Российский иммунологический журнал. – 2016. – 10(19). – С. 294–295.

8. Куценко И.И. Морфометрическая характеристика ядер клеток переходной зоны миометрия при аденомиозе. / И.И. Куценко, А.Н. Симовоник, Г.М. Могильная // Кубанский научный медицинский вестник. – 2016. – 3(158). – С. 88–91.

9. Симовоник А.Н. Особенности ядер клеток переходной зоны у больных аденомиозом. / А.Н. Симовоник // Российский медико-биологический вестник. – Приложение 2. – 2016. – С. 190.

10. Куценко И.И. Гормоноопосредованная цитокиновая регуляция имплантационного потенциала эндометрия у пациенток с аденомиозом и неудачными попытками ЭКО. / И.И. Куценко, Е.И. Кравцова, В.А. Авакимян, О.В. Томина // Кубанский научный медицинский вестник. – 2017. – 4(24). – С. 91–95.

11. Куценко И.И. Переходная зона матки и аденомиоз. Журнал анатомии и гистопатологии. / И.И. Куценко, А.Н. Симовоник // – 2018. – 1(7). – С. 108–117.

12. Куценко И.И. Ультразвуковая диагностика аденомиоза I степени распространения. / И.И. Куценко, Е.И. Кравцова, А.Н. Симовоник // Современные проблемы науки и образования. – 2017. – 6. – С. 138.

13. Симовоник А.Н. К вопросу о количественной оценке экспрессии α -SMA при аденомиозе. / А.Н. Симовоник, Г.М. Могильная, И.С. Гуменик [и др.] // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2018. – 1(13). – С. 28–31.

14. Куценко И.И. Применение иммунокоррекции в комплексной предгравидарной подготовке к ЭКО у пациенток с аденомиозом 1–2 степени. / И.И. Куценко, В.А. Авакимян, Е.И. Кравцова, О.В. Томина // Медицинский вестник Юга России. – 2017. – 4(8). – С. 61–67.

15. Куценко И.И. Оценка эффективности ЭКО, течения беременности и исхода родов в зависимости от вида предгравидарной подготовки при аденомиозе 1–2 степени с низким имплантационным потенциалом эндометрия. / И.И. Куценко, Е.И. Кравцова, В.А. Авакимян, С.К. Батмен // Современные проблемы науки и образования. – 2018. – 4. – С. 24–29.

Глава 3. Цитокиноterapia в лечении инфекционных заболеваний женских половых органов

3.1 Цитокиноterapia при рецидивирующих (хронических) вульвовагинальных кандидозах

Вульвовагинальный кандидоз (ВВК) относится к наиболее распространенным заболеваниям мочеполового тракта у женщин репродуктивного возраста [А.Ю. Сергеев, Ю.В. Сергеев, 2011, В.Н. Прилепская, А.С. Анкирская, 2013, D. Kirsch et al., 2010, W. Bredt, 2014, В.Е. Радзинский, И.М. Ордиянц, О.С. Побединская, Е.В. Зыков, 2016., Ю.Э. Доброхотова, Е.И. Боровкова, К.Р. Бондаренко, 2017]. Его удельный вес среди урогенитальных инфекций у женщин составляет 20–70% [Г.Р. Байрамова, 2016, B. Horowitz, J. De Oliveira, A. Cruz, et al., 2013, K.A. Workowski, G.A. Bolan, 2015]. Манифестная картина рецидивирующего вульвовагинального кандидоза (РВВК), многократно повторяющаяся симптоматика приводит к невротическим состояниям, расстройству нормальных семейных отношений, ухудшению работоспособности женщины. Сведения о механизмах резистентности и саногенеза при кандидозной инфекции разноречивы и отрывочны. По мнению многочисленных авторов: [В.Е. Радзинский, И.М. Ордиянц, 2015, А.М. Савичева, 2015, А.Л. Тихомиров, Ч.Г. Олейник, 2014, А.К. Мирзабалаева, 2016,

S. Copinath, A. Iwasaki, 2015, P. Fidel, A. Kalo, E. Segal, 2015, Н.В. Крапиков, Ю.А. Филяева, Г.Ф. Тотчиев, 2016], не вызывает сомнений роль нарушения механизмов иммунной защиты в патогенезе РВВК. В связи с этим представляет особый интерес комплексное изучение реакций системного и местного иммунитета слизистой вульвовагинальной зоны в условиях наличия манифестного рецидивирующего инфекционного процесса.

Клиническая эффективность лечения РВВК с применением современных местных и системных этиотропных препаратов с учетом чувствительности возбудителя составляет по официальным литературным данным 65–85% [А.Ю. Сергеев, О.Л. Иванов, 2010, В.Н. Прилепская., Г.Р. Байрамова, 2014, D. Veno, A. Stever], а рецидивирующих ВВК – 30–55% [А.С. Анкирская, В.В. Муравьева, 2011, В.Л. Белянин, 2012, J. Sobel, C. Kauffman, D. McKinsey, 2010, S.D. Rathod, P.A. Buffer, 2014, И.В. Кузнецова, 2019]. Включение в комплекс лечебных мероприятий при РВВК иммунопрепаратов, несколько повысило эффективность терапии, однако не решило проблемы полностью [A. Geiger, B. Foxman, 2010, B. Chaban, M.G. Links, T.P. Jayaprakash, et al., 2014, Т.Ю. Пестрикова, Е.А. Юрасова, А.В. Котельникова, 2017, Г.Б. Дикке, 2017, М.С. Селихова, А.А. Смольянинов, 2019]. Это связано с отсутствием принципов направленного назначения иммуномодуляторов, подбор которых проводился в основном эмпирически, а также ограниченностью представлений о реакции системных и, в первую очередь, местных иммунных механизмов слизистых мочеполовой системы на эти воздействия.

В рамках исследования влияния цитокинотерапии на эффективность лечения рецидивирующего вульвовагинального кандидоза на кафедре акушерства, гинекологии и перинатологии ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России проведена научно-исследовательская работа «Комплексное лечение рецидивирующих вульвовагинальных кандидозов с использованием иммуномодулирующей терапии» (исполнитель – врач

акушер-гинеколог высшей категории клиники «Екатерининская» (г. Краснодар) – Закиева В.А., научный руководитель – заведующая кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии, д.м.н., профессор Куценко И.И.).

Цель исследования – повышение эффективности лечения рецидивирующего вульвовагинального кандидоза путем разработки нового этиологически и патогенетически обоснованного комплекса терапии с сочетанием системной антимикотической и иммуномодулирующей терапии.

С 2003 по 2006 год было проведено клинико-лабораторное обследование 230 женщин в возрасте от 18 до 50 лет – 200 больных рецидивирующим вульвовагинальным кандидозом и 30 условно здоровых (иммунологический контроль). Диагноз РВВК устанавливался на основании клинико-микробиологического обследования. Диагностику инфицированности различными видами *Candida spp.* проводили поэтапно: 1) прямая микроскопия (неокрашенные и окрашенные по Граму мазки); 2) культуральный метод; 3) определение чувствительности *Candida spp.* Чувствительность к системным антимикотикам определяли согласно критериям NCCLS. Также было проведено цитохимическое исследование макрофагов слизистой цервикального канала: кислая фосфатаза (КФ), миелопероксидаза (МПО) и неспецифическая эстераза (НЭ) (с целью определения их активации в условиях патологического процесса и воздействия иммуномодуляторов) – регистрацию активности ферментов макрофагов и лимфоцитов проводили по среднему цитохимическому показателю (СЦП), концентрации иммуноглобулинов основных классов (IgG, IgA, IgM, IgE), фагоцитарной активности нейтрофильных лейкоцитов периферической крови и концентрации цитокинов (IL-1 β , IL-8, TNF α , IFN γ , IL-4 и IL-10) в сыворотке крови и в цервикальной слизи.

Для оценки эффективности современного традиционного и предлагаемого способа терапии все пациентки были разделены на 3 репрезентативные группы:

I группа – 30 условно здоровых женщин – иммунологический контроль;

II группа – 130 больных – пациентки РВВК получавших антимикотическую терапию итраконазолом в дозе 200 мг 1 раз в сутки в течение 3 дней

III группа – 70 больных – которой в комплексное лечение кроме этиотропной была добавлена топическая иммуномодулирующая терапия препаратом рекомбинантной формы человеческого интерлейкина 2 – Ронколейкином® (0,25 мг, 250 000 Ед.), который вводили в 4 точки с учетом лимфооттока (2 точки на шейке матки (3 и 9 часов условного циферблата) и 2 точки в подслизистую входа во влагалище) по 0,5 мл трижды с интервалом 72 часа в настоящее время с учетом инструкции к препарату – РЛС 2019 данный способ введения заменен на подкожное введение в область передней брюшной стенки в 2 точки на 2 см медиальнее *spina iliaca anterior superior* с учетом лимфооттока. Антимикотическую терапию начинали через 48 часов после первого введения Ронколейкина®.

Для суждения о клиническом состоянии больной была предложена интегральная субъективно-объективная балльная оценка (0 баллов – отсутствие симптоматики, 1 балл – средняя степень выраженности симптомов, 2 балла – выраженная симптоматика). Это позволяет в динамике оценивать, как интенсивность каждого симптома, так и суммарную интегральную балльную оценку клинической картины. Балльная оценка клинических проявлений проводилась до начала терапии, на 4 сутки после окончания приема антимикотика, через 1, 6 и 12 месяцев после окончания терапии.

О клинической эффективности лечения судили по динамике: клинических симптомов заболевания; лабораторных

показателей; состояния микробиоценоза влагалища; количества рецидивов заболевания при годичном мониторинге. Состояние иммунной системы определяли до начала лечения, на 4-е сутки после окончания антимикотической терапии и через 1 месяц после ее окончания.

В ходе проведенного исследования была дана оценка основным классам про-, противовоспалительных и регуляторных цитокинов в условиях патологического процесса (РВВК). В группе иммунологического контроля сывороточная концентрация IL-1 β , IL-8 и TNF α была минимальной и находилась в большинстве случаев почти на пределе чувствительности метода. У больных РВВК сывороточная концентрация данных цитокинов также не отличалась от контрольных показателей. В то же время, у них выявлено двукратное снижение концентрации IFN γ . Следует все же отметить, что данный факт не свидетельствует о грубом нарушении интерферогенеза у данной категории больных, так как, во-первых, синтез данного цитокина индуцируется только в условиях специфической антигенной стимуляции и, во-вторых, даже эти относительно низкие концентрации IFN γ являются физиологическими и входят в пределы нормы. Сывороточная концентрация IL-4 и IL-10 у больных РВВК, несколько превышала значения контрольных показателей, но, из-за высокого коэффициента вариации, достигающего 20–40%, эти различия не были достоверными. Исследование параметров местного иммунитета выявило, что его показатели также не всегда достоверно отличались от группы иммунологического контроля. Так, концентрация основного макрофагального цитокина IL-1 β в цервико-вагинальной слизи больных РВВК была в среднем на 80% ниже, чем у здоровых женщин, но эта разница из-за высокого коэффициента вариации не была достоверной ($P > 0,05$). В противоположность IL-1 β концентрация IL-8 и TNF α имела тенденцию ($P > 0,05$) к повышению. Концентрация IL-4 в цервико-

вагинальной слизи больных почти в 2 раза превышала данный показатель, но и эти различия не являлись достоверными. Выявляемая активность миелопероксидазы, отражающей один из компонентов кислородзависимой бактерицидной системы макрофагов цервико-вагинальной зоны, у пациенток была почти на треть ($P < 0,05$) ниже таковой определенной у здоровых лиц контрольной группы. Активность кислой фосфатазы, маркерного фермента лизосом макрофагов, у больных РВВК практически не отличалась от соответствующего параметра контроля, тогда как выявляемая активность неспецифической эстеразы, коррелирующая с субактивационными характеристиками макрофагов, находилась на достоверно ($P < 0,01$) более высоком уровне.

Полученные данные об изменении системного и местного иммунитета явились патогенетическим обоснованием для разработки новой комплексной терапии РВВК с местным применением Ронколейкина®. Микробиологическая эффективность на месячном сроке мониторинга в III группе составила 97,2% против 83,3% во II группе, что по проценту рецидивов кандидоза было в 6,55 раза более эффективным. На шестимесячном сроке различия стали еще более высокими, достигнув 7,96 раза (рис. 3.1.1). Количество пациентов с выявлением кандид на 12-месячном сроке мониторинга было минимальным – во II группе возросло на 2 случая, что составило 1,7%, в III группе – на одного инфицированного с выявленным штаммом *Candida albicans* (1,4%). Таким образом, микробиологическая эффективность лечения с системным применением итраконазола (II группа) была достаточно высокой, но при использовании предлагаемого метода она достигла практически максимально возможных результатов.

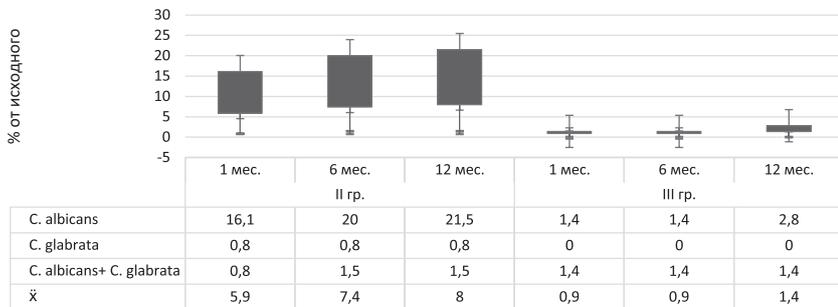


Рис. 3.1.1 Динамика микробиологической эффективности (% рецидивов заболевания) в зависимости от варианта терапии РВБК в процессе мониторинга [И.И. Куценко, В.А. Закиева, И.О. Боровиков, 2006]

При интерпретации интегральной суммарной балльной субъективно-объективной оценки клинической картины выявлено, что на 9-е сутки мониторинга (4-е сутки после окончания антимикотической терапии) в обеих группах отмечено достоверное ($P < 0,001$) снижение суммы баллов (рис. 3.1.2), что свидетельствует о правильности выбора антимикотика, но, если во II группе, пациенты которой получали только антимикотическую терапию, данный показатель снизился в 3,1 раза, то в III группе женщин, получавших предлагаемую комплексную терапию, сумма балльной оценки снизилась в 6,4 раза. То есть, даже не имея данных по микробиологической эффективности антимикотической терапии, можно сделать заключение о более высокой, по данным субъективного и объективного анализа, клинической эффективности предлагаемого метода терапии, в особенности в отношении патологических процессов, сопровождающихся воспалением и повреждением ткани (вульвовагинит, трещины, язвы влагиалища и наружных половых органов). В течение последующих 5 месяцев динамического наблюдения за состоянием пациентов исследуемых групп выявлено значительное возрастание (до $2,17 \pm 0,22$ бал-

ла, т.е. в 1,5 раза) как объективных, так и субъективных клинических признаков РВБК у больных II группы.

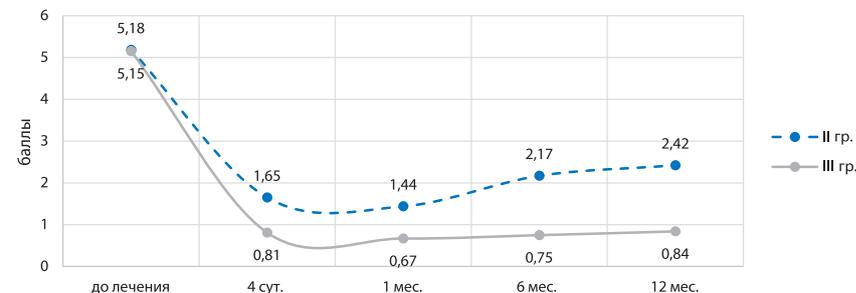


Рис. 3.1.2 Динамика клинической эффективности у больных РВБК в процессе мониторинга [И.И. Куценко, В.А. Закиева, И.О. Боровиков, 2006]

Увеличение интенсивности проявлений РВБК происходило в основном за счет увеличения количества субъективных жалоб на зуд и жжение в области половых органов (в 1,8 раза; $P < 0,05$) и количества патологических выделений (в 1,5 раза; $P < 0,05$). Объективная симптоматика кандидозного вульвовагинита возросла в этой группе за 5 месяцев наблюдения в 1,6 раза ($P < 0,05$). В III группе на данном сроке мониторинга, то есть, в том периоде, когда полностью отсутствуют непосредственные эффекты применения Ронколейкина®, количественная оценка симптоматики РВБК хотя и увеличилось, но это увеличение было незначительным (до $0,75 \pm 0,07$ баллов, то есть всего лишь в 1,1 раза выше по сравнению с первым месяцем наблюдения; $P > 0,05$). Данный факт можно объяснить с одной стороны более эффективной, как было показано ранее, микробиологической санацией вульвовагинальной зоны на фоне сочетанного применения местной иммуномодулирующей и системной антимикотической терапии, с другой – достоверной тенденцией к нормализации параметров местного иммунитета с восстановлением естественного микробиоценоза

влагалища и повышением противокандидозной резистентности. Таким образом, в клинико-микробиологическом аспекте отмечалась достоверно более высокая эффективность предлагаемого метода терапии по сравнению с традиционным.

При изучении реакции гемопоэтической системы на местное введение Ронколейкина® показано временное достоверное повышение абсолютной и относительной концентрации лимфоцитов после проведения курса Ронколейкина®, а также снижение несколько повышенной у больных РВБК концентрации эозинофилов. При этом если в группе больных, получавших только антимикотическую терапию, достоверной динамики концентрации эозинофилов вообще не наблюдалось, то в III группе на месячном сроке мониторинга зарегистрировано достоверное ($P < 0,05$) снижение данного параметра. В условиях терапии Ронколейкином® наблюдалось повышение микробицидной активности нейтрофильных гранулоцитов, сопровождавшееся достоверным повышением процента формазан-положительных клеток в стимулированном NBT-тесте. Таким образом, направленность динамики бактерицидной активности микрофагоцитов, во-первых, тесно коррелирует с направленностью динамики стимулированного NBT-теста ($r = 0,72$; $p < 0,01$), а, во-вторых, интенсивность спонтанного NBT-теста положительно коррелирует с концентрацией IL-1 β в сыворотке периферической крови, а относительно высокие концентрации IL-1 β и IL-8 обусловлены, вероятно, наличием признаков воспалительного процесса в вульвовагинальной зоне.

Повышение микробицидной активности нейтрофильных лейкоцитов в условиях введения Ронколейкина® можно также объяснить тем, что на полиморфноядерных лейкоцитах конститутивно экспрессирована β -, но не α -цепь IL-2, при активации которой повышается их функциональная активность, в частности лактоферрин-опосредованная противогрибковая активность, но при высоких концентрациях IL-2 на мем-

бране нейтрофилов экспрессируются рецепторы α -цепи. Таким образом IL-2, или его рекомбинантный аналог – Ронколейкин® потенциально могут напрямую повышать функциональную, в том числе микробицидную, активность не только макро-, но и микрофагов. В условиях местного введения Ронколейкина® (рис. 3.1.3) отмечалась временная (только в исследовании, проведенном на 9-е сутки) активация лимфоидных клеток со значительным ($P < 0,01$) увеличением концентрации CD16+CD56+, CD25+, HLA-DR+ с увеличением ($P < 0,05$) CD4+, соотношения CD4+/CD8+.

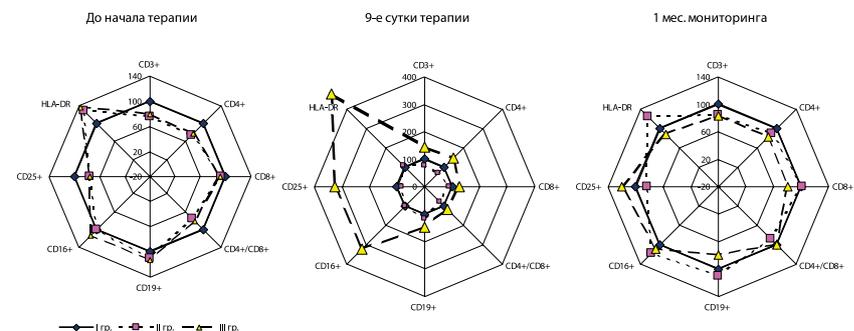


Рис. 3.1.3 Популяционный и субпопуляционный состав лимфоидных клеток крови больных РВБК в процессе мониторинга [И.И. Куценко, В.А. Закиева, И.О. Боровиков, 2006]

Описанную активацию лимфоцитов можно расценивать как временную смену Th2 направленности реакций иммунной системы, выявленную у женщин с РВБК на Th1. Несмотря на микробиологическую санацию кандид, выявленную, как отмечалось ранее, у больных группы сравнения, какой-либо достоверной динамики характеристик лимфоидных клеток в процессе мониторинга выявлено не было. Следовательно, указанные изменения были индуцированы именно Ронколейкином®. После окончания курса Ронколейкина® отмечено значи-

тельное повышение концентраций всех исследованных цитокинов (рис. 3.1.4), за исключением TNF α и IL-4, которые также несколько повысились, но данная динамика была недостоверной. В исследовании, проведенном через 1 месяц мониторинга в III группе все исследованные параметры, за исключением достоверного снижения концентрации IL-4, возвратились, с теми или иными колебаниями, к исходным значениям. В группе больных, в которой проводилась только противокандидозная терапия, достоверной динамики сывороточной концентрации данных цитокинов не выявлено.

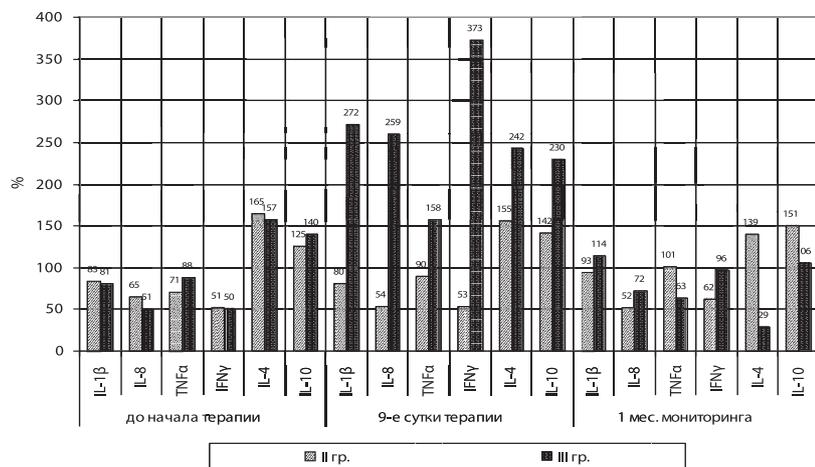


Рис. 3.1.4 Концентрация цитокинов периферической крови больных РВВК в процессе мониторинга [И.И. Куценко, В.А. Закиева, И.О. Боровиков, 2006]

Таким образом, при исследовании параметров системного иммунитета у больных РВВК, во-первых, выявлены определенные, но находящиеся в пределах физиологических норм изменения и, во-вторых, показано, что при введении Ронколейкина[®] наблюдается активация ее как антиген-специфических, так и антиген-неспецифических эффекторных структур с преимущественной временной Th1-девиацией.

Основными эффекторными клетками способными к полноценному фагоцитозу и элиминации кандид, являются клетки мононуклеарно-фагоцитарной системы. Включение в комплексную терапию данного заболевания местного воздействия плюрипотентным иммуномодулятором рекомбинантным IL-2 – Ронколейкином[®] индуцирует временную фазную активацию всех исследованных ферментов в макрофагах, с сохранением в течение месяца повышенной активности МПО и резким снижением на этом сроке исследования до значений, даже более низких по сравнению с контролем, активности КФ и НЭ (рис. 3.1.5). На 9-е сутки терапии в цервика-вагинальной слизи женщин III группы, в комплексную терапию которых был включен Ронколейкин[®], концентрация IL-1 β увеличилась в 24 раза, превысив значения контроля более чем в 12,8 раза. Особенно интересной является динамика IFN γ . Так, если в периферической крови его концентрация в 60–80% находится на границах чувствительности метода, то в цервика-вагинальной слизи данный цитокин выявлялся у 72% здоровых женщин и почти у 100% – страдающих РВВК.

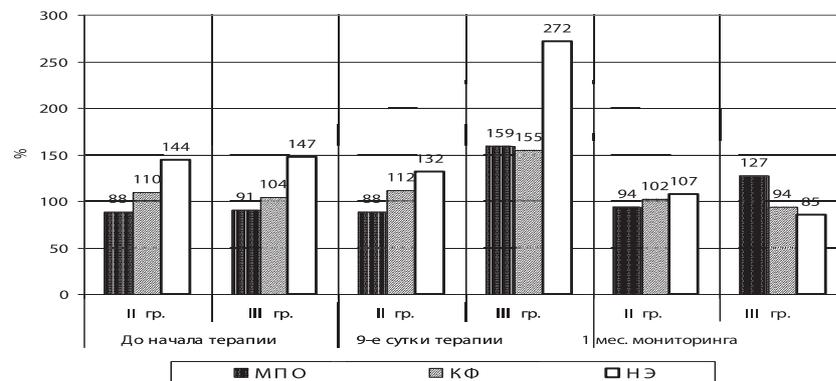


Рис. 3.1.5 Активность ферментов (СЦП) макрофагов цервика-вагинальной зоны больных РВВК в процессе мониторинга [И.И. Куценко, В.А. Закиева, И.О. Боровиков, 2006]

Вне периода проведения иммунотропной терапии концентрация IFN γ у больных женщин практически не отличалась от параметров контроля. Введение в комплексную терапию Ронколейкина® индуцировало временное повышение синтеза IFN γ с подъемом его концентрации в цервикальной слизи более чем в 37 раз по сравнению с исходной и более чем в 32 раза по сравнению с уровнем контроля. Чрезвычайно интересной находкой явилось выявленное на месячном сроке мониторинга достоверное повышение в цервикавагинальной слизи женщин основной группы концентрации IL-1 β и снижение – IL-4. Анализируя проведенные исследования, было показано, что у женщин, страдающих РВБК, по параметрам как системного, так и местного иммунитета явно формируется Th-2-девиация иммунной системы. Это подтверждается постоянно присутствующей эозинофилией, повышенной концентрацией в сыворотке крови IgE и IL-4, низкой концентрацией в цервику-вагинальной слизи IFN γ при повышенной концентрации IL-4. Но, в большинстве случаев, выявленные отклонения не были достоверными. Поэтому мы попытались в качестве дополнительного критерия иммунного реагирования в процессе терапии ввести коэффициент соотношения концентрации IFN γ в цервикавагинальной слизи к концентрации IL-4 и IL-10. Соотношение IFN γ /IL-4 и IFN γ /IL-10 у здоровых женщин является относительно низким ввиду того, что в отсутствие антигенной стимуляции концентрация IFN γ является низкой, тогда как фоновый синтез как IL-10, так и IL-4 сохраняется, ввиду разнообразия клеточных популяций, спонтанно синтезирующих эти цитокины. В отсутствие иммунотропной терапии описанные соотношения у больных РВБК практически не отличались от контроля (рис. 3.1.6).

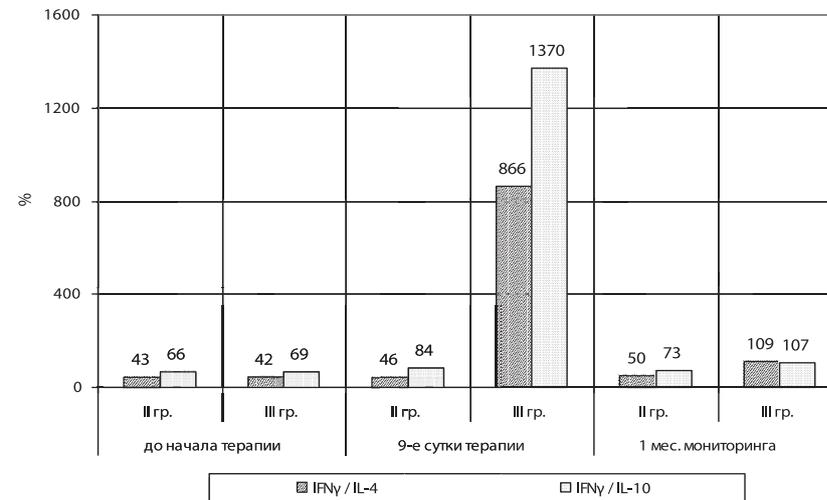


Рис. 3.1.6 Соотношение концентраций лимфоцитарных про- и противовоспалительных цитокинов в цервику-вагинальной слизи больных РВБК в процессе мониторинга
[И.И. Куценко, В.А. Закиева, И.О. Боровиков, 2006]

Сразу после окончания курса комплексной терапии соотношение IFN γ /IL-10 увеличилось в 7,7 раза ($P < 0,001$), а соотношение IFN γ /IL-4 увеличилось в 12 раз ($P < 0,001$). Данный факт объясняется тем, что п्लюрипотентный иммунотропный агент IL-2 индуцировал выраженный подъем синтеза IFN γ , но одновременно, хотя и в значительно меньшей степени, увеличился синтез и IL-10, в то время как синтез IL-4 хотя и незначительно, но даже уменьшился. Описанная динамика относительных концентраций цитокинов подтверждает гипотезу о том, что местное применение Ронколейкина® вызывает временную фазную активацию иммунных механизмов, приводящую к Th1-девиации с реализацией противокандидозных са-ногенетических механизмов, в частности значительной активации системной и местной фагоцитарной, преимущественно макрофагальной системы, а также лимфоцитарных цитотокси-

ческих реакций и, как следствие, более быстрой и эффективной системной и местной элиминации патогена.

Все вышеперечисленное свидетельствует о высокой эффективности предлагаемой терапии рецидивирующего вульвовагинального кандидоза с применением рекомбинантного интерлейкина-2 – Ронколейкина® в комплексе с антимикотиками, что позволяет рекомендовать ее к широкому клиническому применению.

Практические рекомендации по лечению больных РВВК

1. Все пациенты с предполагаемым диагнозом «Рецидивирующий вульвовагинальный кандидоз» должны пройти комплексную идентификацию возбудителя с обязательным культуральным исследованием и определением чувствительности к антимикотическим препаратам согласно международным критериям NCCLS.

2. Лечение рецидивирующего вульвовагинального кандидоза должно быть комплексным и включать адекватную этиотропную терапию современными системными антимикотиками с учетом чувствительности выделенных штаммов (в регионе г. Краснодара выявлена наибольшая чувствительность *Candida spp.* к итраконазолу) на фоне патогенетически обусловленной топической иммуномодулирующей терапии препаратом интерлейкина 2 – Ронколейкином®. Для этого ампула Ронколейкина® (0,25 мг, 250000 Ед.) растворяется в 2 мл воды для инъекций и инсулиновым шприцом вводится подкожно в область передней брюшной стенки в 2 точки на 2 см медиальнее *spina iliaca anterior superior* с учетом лимфооттока. Этиотропную терапию современным системным антимикотиком (по чувствительности) начать через 48 часов после первого введения Ронколейкина® по принятым стандартам.

3. Для оценки клинического состояния больных рецидивирующим вульвовагинальным кандидозом и эффективности

проводимой терапии целесообразно использовать суммарную интегральную бальную оценку степени выраженности процесса, что позволяет более точно количественно, с субъективных и объективных позиций, как по отдельным симптомам, так и суммарно, судить об истинном состоянии пациента в процессе лечения и мониторинга.

Список опубликованной литературы:

1. *Закиева В.А.* Комплексное лечение рецидивирующих вульвовагинальных кандидозов с использованием иммуномодулирующей терапии. / В.А. Закиева // Автореферат дисс.... канд. мед. наук. – Краснодар. – 2006. – С. 21.
2. *Куценко И.И.* Местная иммуномодулирующая терапия вагинальных кандидозов у беременных. / И.И. Куценко, И.О. Боровиков, В.А. Закиева // Материалы IV Российского форума «Мать и дитя». – Москва. – 2002. – С. 368.
3. *Куценко И.И.* Иммуномодулирующая терапия вагинальных кандидозов у беременных. / И.И. Куценко, И.О. Боровиков, В.А. Закиева, Л.А. Холина // Актуальные проблемы перинатологии: сб. трудов научно-практической конференции. Москва. – 2002. – С. 167.
4. *Куценко И.И.* Некоторые аспекты иммунитета урогенитальной зоны при вагинальном кандидозе. / И.И. Куценко, В.А. Закиева, И.О. Боровиков, Е.И. Назаренко // Материалы V Российского форума «Мать и дитя». – Москва. – 2003. – С. 383.
5. *Куценко И.И.* Особенности местного иммунитета цервиковагинальной зоны у больных вагинальным кандидозом. / И.И. Куценко, И.О. Боровиков, Е.И. Назаренко, В.А. Закиева // Материалы научно-практической конференции «Актуальные проблемы охраны здоровья матери и ребенка». – Краснодар. – 2003. – С. 95–98.
6. Современная иммуномодулирующая терапия больных с рецидивом вульвовагинального кандидоза. / Куценко И.И., Закиева В.А., Боровиков И.О., [и др.] // Материалы научно - практической конференции «Актуальные проблемы охраны здоровья матери и ребенка». Краснодар. – 2003. – С. 264.
7. *Куценко И.И.* Направленная иммуотропная терапия вагинальных кандидозов у беременных. / И.И. Куценко, И.О. Боровиков, В.А. Закиева // Проблемы беременности. – 2003. – 7. – С. 84.

8. Куценко И.И. Иммунокорректирующая терапия в комплексном лечении рецидивирующих вульвовагинальных кандидозов. / И.И. Куценко, И.О. Боровиков, В.А. Закиева, Е.И. Назаренко // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2003. – 5(3). – С. 17–20.
9. Изменения местного иммунитета при рецидивирующих вульвовагинальных кандидозах. / И.И. Куценко, Е.И. Назаренко, В.А. Закиева [и др.] // Современные наукоемкие технологии. – 2005. – 8. – С. 66–67.
10. Микробиологическая характеристика больных рецидивирующим вульвовагинальным кандидозом в Краснодарском крае (Россия). / Куценко И.И., Закиева В.А., Назаренко Е.И., [и др.] // Успехи современного естествознания. – 2005. – 12. – С. 45.
11. Куценко И.И. Новые подходы к терапии рецидивирующих вульвовагинальных кандидозов. / И.И. Куценко, В.А. Закиева, Е.И. Назаренко, И.О. Боровиков // Врач и аптека XXI века. – 2006. – 2. – С. 24–25.
12. Иммунокорректоры в терапии рецидивирующих вульвовагинальных кандидозов. / И.И. Куценко, В.А. Закиева, Е.Э. Селезнева [и др.] // Успехи современного естествознания: Фундаментальные исследования: научная конференция с международным участием. – Доминиканская республика. – 2006. – 5. – С. 83–84.
13. Эпидемиология рецидивирующего вульвовагинального кандидоза в Краснодарском крае (Россия). / И.О. Боровиков, И.И. Куценко, Е.И. Назаренко, [и др.] // Материалы I регионального научного форума «Мать и дитя». – Казань. – 2007. – С. 205–206.
14. Боровиков И.О. Цитокины в терапии рецидивирующих вульвовагинальных кандидозов. / И.О. Боровиков, В.А. Закиева, И.И. Куценко, Л.А. Холина // R.J. Immunology. – 2007. – 9(4). – С. 126.
15. Боровиков И.О. Влагалищный биоценоз при доношенной беременности и «незрелой» шейке матки. / И.О. Боровиков, Е.И. Назаренко, Н.Р. Данилова, Н.Н. Эль-Мусауи // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – 2. – С. 122–125.
16. Боровиков И.О. Связь нарушений вагинального гомеостаза с перенесенной беременностью. / И.О. Боровиков, И.И. Куценко, Д.В. Томашевский, Н.Н. Эль-Мусауи // PROtest: гинекология. – 2016. – 4. – С. 14–17.
17. Боровиков И.О. Доношенная беременность и «незрелые» родовые пути: состояние микробиоценоза влагалища. / И.О. Боровиков, Н.Р. Данилова, Н.Н. Эль-Мусауи // Национальная ассоциация ученых (НАУ). Ж. Медицинские науки. – 2014. – 5(3). – С. 32–36.

18. Боровиков И.О. Опыт клинического менеджмента смешанных инфекций урогенитального тракта у женщин. / И.О. Боровиков, И.И. Куценко, Э.Р. Рубинина // РМЖ. Мать и Дитя. – 2018. – 1(1). – С. 26–32.
19. Куценко И.И., Боровиков И.О., Холина Л.А. Эпидемиологические особенности рецидивирующего вульвовагинального кандидоза у женщин г. Краснодара. / И.И. Куценко, И.О. Боровиков, Л.А. Холина // PROtest (гинекология). – 2015. – 3. С. 58–62.
20. Боровиков И.О. Вульвовагинальный кандидоз во время беременности (особенности терапии в I триместре). / И.О. Боровиков, И.И. Куценко, А.С. Ермолаева // Акушерство и гинекология. – 2018. – 5. – С. 116–121.
21. Боровиков И.О. Лечение рецидивирующего вульвовагинального кандидоза у женщин, планирующих беременность. / И.О. Боровиков, И.И. Куценко, Е.Э. Герасименко // РМЖ. – 2018. – 2(1). – С. 13–18.
22. Боровиков И.О. Преконцепционная подготовка больных рецидивирующим вульвовагинальным кандидозом с использованием иммуномодулирующей терапии. / И.О. Боровиков, А.С. Аветисян // РМЖ. «Мать и дитя». – 2018. – 1(1). – С. 4–10.
23. Клинический опыт лечения смешанных форм вагинального дисбиоза на фоне хронического вульвовагинального кандидоза. / И.О. Боровиков, И.И. Куценко, Э.Р. Рубинина [и др.] // Главный врач Юга России. – 2019. – 2(66). – С. 33–38.
24. Иммунокорректоры в терапии хронических вульвовагинальных кандидозов. / И.О. Боровиков, И.И. Куценко, Э.Р. Рубинина, [и др.] // International medical journal. – 2018. – 3(32). – С. 18–24.
25. Куценко И.И. Преконцепционная подготовка пациенток со смешанным вагинальным дисбиозом / И.И. Куценко, Э.Р. Рубинина, С.К. Батмен, А.С. Магай // РМЖ. «Мать и дитя». – 2019. – 2. – С. 113–119.

Глава 4.

Цитокилотерапия при ассоциированных с вирусом папилломы человека (ВПЧ) поражениях урогенитального тракта у женщин

В настоящее время заболевания, вызванные вирусом папилломы человека (ВПЧ), в мире являются одними из самых распространенных болезней, передающихся половым путем [К.А. Дудова, 2019, Л.А. Петряева, 2019, В.Е. Радзинский, 2015, С.И. Роговская, 2016, Н. Luo, J.L. Belinson, Н. Du, Z. Liu, L. Zhang, С. Wang, et al., 2017, G. Gross, 2013, F.X. Bosch, 2011]. Проблемы менеджмента цервикальных интраэпителиальных неоплазий (CIN) объясняются тенденцией к росту частоты заболевания (инфицированность ВПЧ в мире за последнее десятилетие увеличилась более чем в 10 раз), способностью инициировать злокачественные процессы [С.И. Роговская, 2016, М. Bigrigg, 2016]. При поражении шейки матки папилломавирусной инфекцией (ПВИ) малигнизация достигает до 11% [К.И. Гусаков, Н.М. Назарова, В.Н. Прилепская, и др., 2019, К.А. Гаджиева, К.А. Алиева, 2019, Д.Р. Кайдарова, М. Поляк, и др., 2017, Г.Р. Байрамова, 2014, Т. Wright, 2014]. Практически на каждом этапе неопластического процесса возможна персистенция, прогрессия или регрессия. Молекулярно-генетические механизмы этих процессов не до конца ясны, так как исследования разрозненны, проводятся без учета комплексного подхода к оценке патогенетиче-

ских факторов, степени тяжести процесса [Е.Г. Сычева, Н.М. Назарова, О.В. Бурменская, В.Н. Прилепская, 2018, Л.И. Мальцева и соавт., 2012, В.Н. Прилепская, 2012]. Манифестные формы ПВИ являются заболеваниями компрометированного организма, что приводит к формированию нарушений гомеостаза в цервикальной зоне [Н.М. Назарова, В.Н. Прилепская, 2018, С.И. Роговская, 2015, А.С. Анкирская, В.Н. Прилепская и соавт., 2013]. На современном этапе специфические противовирусные препараты, действующие на ВПЧ, пока отсутствуют, и, как следствие, основной задачей является лечение клинических и субклинических форм ПВИ и, по возможности, устранение условий, приводящих к манифестации инфекции и развитию злокачественного процесса. Сегодня имеется множество методов лечения патологии шейки матки в виде CIN, однако, в России не существует стандартов ведения таких больных. Это связано с отсутствием единого дифференцированного алгоритма ведения больных CIN в зависимости от степени тяжести поражения, типа ВПЧ, наличия молекулярно-генетических, морфологических, иммуногистохимических маркеров процесса, а также ограниченностью представлений о реакции изменений гомеостаза цервикальной зоны на эти воздействия.

Проблеме папилломавирусной инфекции и связанной с ней заболеваемостью посвящено большое количество публикаций и исследований, в которых рассматриваются этиологические, клинические, морфологические аспекты этой нозологии. Отдельные аспекты проблемы достаточно изучены и опубликованы [А.С. Мирханян, Г.Р. Байрамова, В.И. Киселев, В.Н. Прилепская, 2019, К.Р. Бахтияров, А.С. Щукина, 2017, И.А. Урванцева, Е.О. Акопова, 2017, Ю.Э. Доброхотова, 2017, В.Н. Прилепская, 2014; С.И. Роговская, 2017, Н.В. Зароченцева, 2015, Т.А. Обоскалова, 2011-2016; X. Bosch, 2012, N. Munoz, 2012, A. Szarewski, 2012 и др.]. В частности, достаточно полно изучена эпидемиология рака шейки матки по отдельным регионам Россий-

ской Федерации [D.A. Machalek, S.M. Garland, JML. Brotherton, 2018, М.К. Бережная, 2016, М. Lehtinen, et al., 2017, Е.Г. Новикова, В.И. Чиссов и соавт., 2010; Т.В. Харитонова, 2014, Л.А. Ашрафян, В.И. Киселев, 2010], имеются работы и по заболеваемости раком шейки матки в Краснодарском крае [Н.В. Мингалева, 2011-2015, М.Г. Леонов, 2010-2012], но при этом практически нет исследований, посвященных эпидемиологии предраковой ВПЧ-ассоциированной патологии шейки матки, и тем более ее латентным формам. В то же время изучение данной проблемы способно не только прогнозировать распространение цервикальных неоплазий в отдельном регионе, но и в большинстве случаев предотвратить переход вирусносительства в истинную патологию с последующим образованием онкопатологии. Другой стороной проблемы до настоящего времени являются дискуссионные вопросы по диагностике и лечению заболеваний, ассоциированных с папилломавирусной инфекцией. В частности, ошибки в дифференциальной диагностике эпителиальных поражений шейки матки (субъективность и низкая достоверность разделения CIN по степеням поражения при цитоморфологических исследованиях – вечный спор врача акушера-гинеколога и морфолога), объем исследования (от минимизации – только вирусологическое исследование [Л.Д. Гражданкина, 2018, Т.Е. Белокриницкая, Н.И. Фролова, О.В. Туранова, 2017, G. Bottley et al., 2018, С. Мао, et al., 2017], до включения в скрининг, кроме ВПЧ-типирования, кольпоскопии и онкоцитологии до 3-4 маркеров пролиферации и апоптоза [О.П. Виноградова, О.И. Артемова, 2019, Е.Ф. Кира, К.Е. Семенова, М.В. Боброва, 2018, А.Г. Кедрова, 2017, Л.И. Короленкова, 2010, E.L.Y. Wong, K. S. Chan Paul, J. S. Y. Chor, A. W. L. Cheung, F. Huang, S.Y.S. Wong 2016., Taniguchi, M., 2015]). Некоторые вопросы профилактики и лечения ВПЧ-ассоциированной патологии также не имеют окончательного ответа в связи с противоречивыми результатами исследований и отсутствием единого патогене-

тического подхода к этим проблемам. До сих пор дискуссионным вопросом остается влияние изменений вагинальной микробиоты, иммунного статуса на активность вируса папилломы человека [С.И. Роговская, 2015, В.Е. Радзинский, 2015, Ю.В. Нукогда, 2014]. Большинство этих исследований дают оценку микробиоты и иммунного статуса без учета стадии процесса и, тем более нет исследований влагиалищного микробиома при латентных формах папилломавирусной инфекции, и факторов, определяющих переход бессимптомных вирусносителей в истинную неоплазию [D.A. Machalek, SM. Garland, JML. Brotherton, 2018, М. Cao, W. Shah, J. Qi, Y. Zhou, Y. Wang, H. Chen, 2016, Л.Д. Андросова, Н.В. Зароченцева, 2012, Г.Н. Минкина, 2010]. Опубликованы лишь единичные исследования, посвященные анализу одновременного выявления биомаркеров E7, p16ink4D и Ki67 при раке шейки матки [J. Liu, W. Liu, Y. Liu, X. Zhou, Z. Zhang, Z. Sun, 2016, С.Б. Городецкая, 2012, С.И. Роговская, 2011, D. Schledermann et al., 2008]. По поводу терапии ВПЧ-обусловленных заболеваний также до сих пор не существует единого мнения: некоторые авторы не считают латентные формы папилломавирусной инфекции заболеванием и, соответственно, рекомендуют пассивную тактику вплоть до отсутствия динамического наблюдения [F.X. Bosch, TR. Broker, D. Forman, 2016, M. Herdman, et al., 2006], другие призывают к активному лечению вирусносительства вплоть до применения иммуномодуляторов и даже профилактических деструктивных методов [А.И. Давыдов, М.Н. Шахламова, А.Э. Тер-Овакимян, 2018, Т.С. Качалина, О.В. Качалина, Д.Д. Елисеева, Г.А. Вахабова, 2016, N. Munoz, 2012]. Таким образом, определение оптимальных клинико-лабораторных диагностических критериев ВПЧ-ассоциированного процесса в шейке матки, разработка прогностических коэффициентов развития данной патологии, разработка патогенетически обоснованной терапии откроет новые возможности оптимизации введения пациенток с латентными формами папилломавирусной инфекции

и цервикальными интраэпителиальными неоплазиями, что в целом позволит улучшить исходы данной патологии.

На кафедре акушерства, гинекологии и перинатологии ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, в рамках исследования влияния цитокинотерапии на эффективность лечения ВПЧ-ассоциированных заболеваний урогенитального тракта у женщин, проведено несколько научно-исследовательских работ: «Коррекция иммунных и оксидативных дисфункций в комплексном лечении ВПЧ-ассоциированных цервикальных интраэпителиальных неоплазий легкой степени» (исполнитель – соискатель ученой степени кандидата медицинских наук – Никогда Ю.В., научный руководитель – заведующая кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии, д.м.н., профессор Куценко И.И.); «Клинико-иммунологические аспекты и комплексная терапия рецидивирующих ВПЧ-ассоциированных генитальных кондилом в гинекологии» (исполнитель – соискатель ученой степени кандидата медицинских наук – Селезнева Е.Э., научный руководитель – заведующая кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии, д.м.н., профессор Куценко И.И.); «Дифференцированный подход к профилактике и лечению ассоциированных с вирусом папилломы человека цервикальных интраэпителиальных неоплазий» (исполнитель – соискатель ученой степени доктора медицинских наук – Боровиков И.О., научный консультант – заведующая кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии, д.м.н., профессор Куценко И.И.). Целью исследования было поставлено – снижение риска развития неопластических процессов при латентных формах папилломавирусной инфекции и повышение эффективности терапии ВПЧ-ассоциированных цервикальных интраэпителиальных неоплазий различной степени тяжести и рецидивирующих генитальных кондилом путем разработки дифференцированного алгоритма менеджмента данной патологии.

4.1. Цитокиноterapia в лечении рецидивирующих генитальных кондилом

Для начала проведено исследование больных ВПЧ-ассоциированными рецидивирующими генитальными кондиломами (РГК) (200 пациенток). В ходе обследования выявлено, что основными возбудителями ПВИ генитальной зоны, манифестирующейся в виде экзофитных и эндофитных кондилом, являются ВПЧ низкого онкогенного риска ($63,1 \pm 3,1\%$) (в виде \pm среднее стандартное отклонение). Из них основными являются типы ВПЧ 6 ($29,3 \pm 2,8\%$) и 11 ($20,3 \pm 0,4\%$). Определенное эпидемиологическое значение имеют также некоторые типы высокоонкогенных вирусов, в частности - 16 ($8,5 \pm 0,2\%$) и 18 ($5,1 \pm 0,5\%$). Причем наличие данных типов ВПЧ чаще ассоциировалось с сочетанным поражением наружных половых органов, влагалища и цервикальной интраэпителиальной неоплазией.

При анализе популяционного и субпопуляционного состава лимфоидных клеток у пациенток с РГК выявлена тенденция к снижению Т-лимфоцитов (CD3+) за счет относительной ($P > 0,05$) и, в особенности, абсолютной ($P < 0,05$) концентрации Т-хелперов (CD4+). Абсолютная и относительная концентрация Т-клеток эффекторов (CD8+) при этом практически не изменялась. Данный дисбаланс в субпопуляционном составе Т-лимфоцитов особенно демонстративен при анализе соотношения CD4+/CD8+, которое до лечения у больных РГК было достоверно ($P < 0,01$) более низким по сравнению с группой иммунного контроля. Вероятно, еще более патогномичным для данного заболевания является снижение ($P < 0,05$) в периферической крови относительной и абсолютной концентрации лимфоцитов, несущих мембранный рецептор к IL-2 (CD25+), а также повышение относительного ($P < 0,01$) и абсолютного ($P < 0,05$) количества HLA-DR-положительных

лимфоцитов. При определении концентрации сывороточных иммуноглобулинов у пациенток неожиданной, но достоверной ($P < 0,001$), находкой явилась более чем двукратно увеличенная концентрация IgE, при отсутствии разницы в концентрациях иммуноглобулинов других классов (IgG, IgM, IgA). При исследовании фагоцитарной активности нейтрофильных лейкоцитов отмечено, что по показателям, отражающим поглотительную активность фагоцитоза (ФАЛ, ФЧ, ФИ) пациенты I и II групп были идентичны и достоверно не отличались от соответствующих параметров контрольной группы. Что касается бактерицидной активности макрофагов, то она была достоверно снижена ($P < 0,05$ – $P < 0,01$). Кроме того, у больных РГК отмечалось незначительное ($P > 0,05$) повышение спонтанного NBT-теста при достоверном ($P < 0,01$) снижении коэффициента мобилизации. В группе иммунологического контроля сывороточная концентрация IL-1 β , IL-8 и TNF α была минимальной и находилась в большинстве случаев почти на пределе чувствительности метода. У больных РГК концентрация данных цитокинов также не отличалась от контрольных показателей. Сывороточная концентрация IL-4 и IL-10 у больных РГК, несколько превышала значения контрольных показателей, но, из-за высокого коэффициента вариации, достигающего 20-40%, эти различия не были достоверными.

Исследование параметров местного иммунитета, по мнению большинства исследователей, имеющего ведущее значение в механизмах резистентности и саногенеза при РГК, выявило, что показатели локального иммунитета вульвовагинальной зоны также не всегда достоверно отличались от группы иммунологического контроля. Так, концентрация основного макрофагального цитокина IL-2 в цервикальной слизи больных РГК была в среднем в 2 раза ниже, чем у здоровых женщин, но эта разница из-за высокого коэффициента вариации не была достоверной ($P > 0,05$). В то же время, выявляе-

мая активность миелопероксидазы макрофагов, у пациенток была более чем на треть ($P < 0,05$) ниже, чем у здоровых лиц контрольной группы. Активность кислой фосфатазы, фермента лизосом макрофагов, у больных практически не отличалась от параметра контроля, тогда как выявляемая активность неспецифической эстеразы, находилась на достоверно ($P < 0,01$) более низком уровне.

Полученные данные об изменении системного и местного иммунитета явились патогенетическим обоснованием для разработки нового комплекса терапии ВПЧ-ассоциированных РГК с местным применением Ронколейкина®. Все пациентки были разделены на две репрезентативные группы: I группа – 130 больных, получавших современную традиционную деструктивную терапию (СО₂-лазерная вапоризация); II (основная) группа – 70 больных, получавших дополнительно к традиционной топической иммуномодулирующую терапию препаратом рекомбинантного интерлейкина-2 – Ронколейкином® по следующей методике: местно (1000000 ME), разведенного в 2 мл воды для инъекций, вводить в 4 точки с учетом лимфооттока (2 точки на шейке матки – на 3 и 6 часах условного циферблата и 2 точки в подслизистую преддверия влагалища – на 5 и 7 часах условного циферблата) в I, II, IV, VI и VIII день от начала лечения (всего 5 инъекций) (в настоящее время данный способ введения заменен на подкожное введение в область передней брюшной стенки в 2 точки на 2 см медиальнее spina iliaca anterior superior с учетом лимфооттока согласно инструкции к препарату). Первая инъекция «Ронколейкина®» совпала с применением лазерной вапоризации.

Оценку клинической эффективности лечения проводили по рекомендации С.И. Роговской (2006) на основе динамики следующих показателей: жалоб, результатов объективного осмотра, кольпоскопии, данных цитологического (Pap-тест) и молекулярно-биологического (ВПЧ Digene-тест) исследова-

ния до лечения, через 10 дней, 1, 6 и 12 месяцев после окончания лечения. Об иммунологической эффективности судили по динамике изменений состояния системного и местного иммунитета на 10 сутки от начала терапии (2-й день после окончания введения rIL-2) и через 1 месяц.

При оценке микробиологической эффективности отмечалась Digene-негативация на шестимесячном сроке мониторинга во II группе – у 57,1% и у 5,1% – в I группе. Через 12 месяцев отсутствие ВПЧ при проведении Digene-теста выявлено у 62,9% исследуемых II группы против 13,8% Digene-негативных пациенток I группы (рис. 4.1.1).

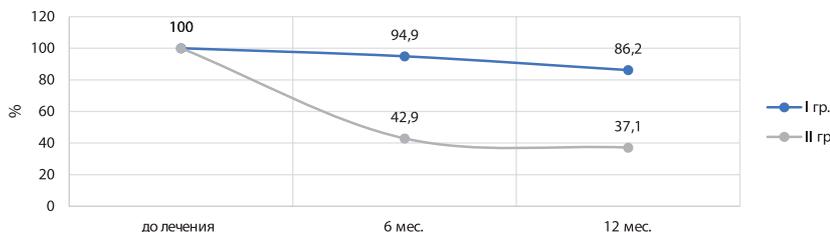


Рис. 4.1.1 Динамика HPV Digene-теста
[И.О. Боровиков, И.И. Куценко, Е.Э. Селезнева, 2009]

Рар-тест до начала терапии был положительным у 100% пациенток. В ходе мониторинга через 1 месяц от начала терапии во II группе выявлено 7,1% пациенток с положительными Рар-мазками, против 21,5% в I группе. Через 6 месяцев мониторинга во II группе количество Рар-положительных пациенток составляло 11,4% против 33,1% в I группе, а к 12 месяцам во II группе было 14,3% пациенток с положительными Рар-тестами (в группе сравнения 37,7%). При оценке эффективности терапии сопутствующей урогенитальной инфекции (рис. 4.1.2) показано, что в основной (II) группе через 1 месяц от начала предлагаемой терапии общая инфекционная нагрузка была в 2 раза, а через 6 – в 2,7 раза ниже ($P < 0,05$), чем у больных, получавших традиционную терапию (I группа). В течение

исследуемого периода (12 месяцев) рецидивов сопутствующей УГИ не наблюдалось. Таким образом, предложенная комплексная терапия с применением рекомбинантного IL-2, способствует более качественной санации не только папилломавирусной, но и других видов урогенитальной инфекции.

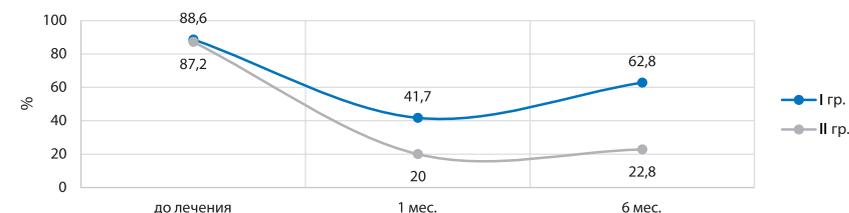


Рис. 4.1.2 Динамика общей инфекционной нагрузки
[И.О. Боровиков, И.И. Куценко, Е.Э. Селезнева, 2009]

Клиническая эффективность. Выявлено, что через 1 месяц от проведения деструктивной терапии в I группе отсутствие остроконечных генитальных кондилом зарегистрировано у 83,1% пациенток, у оставшихся 16,9% больных отмечались рецидивы кондилом на местах деструкции и соседних участках (рис. 4.1.3).

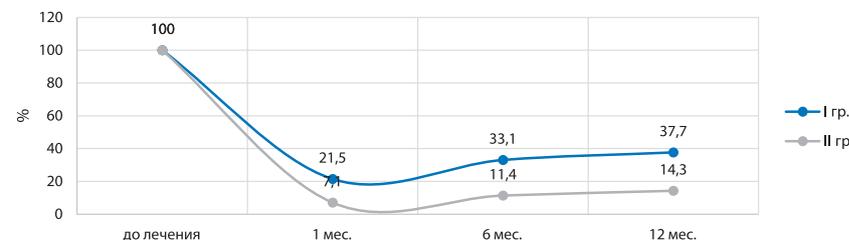


Рис. 4.1.3 Динамика рецидивирования экзофитных кондилом
[И.О. Боровиков, И.И. Куценко, Е.Э. Селезнева, 2009]

Во II группе на месячном сроке наблюдения отмечена более выраженная положительная динамика. Так, при проведении расширенной кольпоскопии во влагалище и парацерви-

кально экзофитные кондиломы выявлены всего лишь у 4,7% пациенток, субклиническая форма ПВИ в виде эндофитных кондилом – у одной больной (1,4%). Через 6 месяцев от начала мониторинга у больных I группы зарегистрировано резкое увеличение клинических рецидивов ПВИ. Остроконечные кондиломы выявлены у 30,3% больных, эндофитные кондиломы у 6,9% пациенток. Во II группе на данном сроке мониторинга количество рецидивов экзофитных кондилом составило всего лишь 7,8%, а эндофитных по-прежнему составляло 1,4%. Через 12 месяцев мониторинга количество рецидивов ПВИ в виде экзофитных кондилом составило 32,8% у пациенток I группы и 11,4% у больных II группы ($P < 0,01$). Эндофитные кондиломы на данном сроке мониторинга выявлены у 52,9% пациенток I группы, во II группе эндофитных кондилом не обнаруживалось (у одной пациентки с эндофитными кондиломами к годовичному сроку наблюдения произошла спонтанная ремиссия).

Субъективная и объективная симптоматика специфического и неспецифического вульвовагинита до начала терапии была выявлена у 68,5% женщин в исследуемых группах (рис. 4.1.4). Через 1 месяц после окончания терапии клиническая картина вульвовагинита отмечена у 24,6% пациенток в I группе, а во II группе – у 11,4% исследуемых.

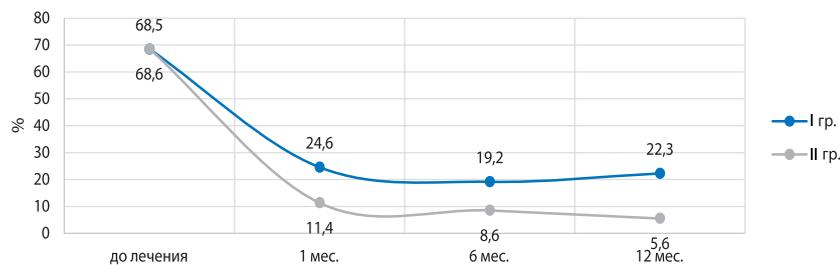


Рис. 4.1.4 Динамика клинической симптоматики вульвовагинита
(И.О. Боровиков, И.И. Куценко, Е.Э. Селезнева, 2009)

В первые 6 месяцев после окончания терапии специфические жалобы и соответствующие им объективные данные выявлены у 19,2% пациенток I группы и у 8,6% II группы (дизурические расстройства остались лишь у 1,4% больных, а жалобы на диспареунию сохранились у 2,8% пациенток, причем они отмечали явное уменьшение неприятных ощущений и связывали их с оставшимся психологическим дискомфортом). К концу периода мониторинга (12 месяцев) у пациенток I группы клиническая картина осталась практически такой же, как и на шестимесячном сроке обследования. Во II группе за последние полгода, также не отмечалось существенных изменений. При этом симптомов вульвовагинита не выявлялось у 94,3% пациенток. Сравнительный анализ клинико-микробиологической эффективности лечения ВПЧ-ассоциированных РГК, в ходе годовичного мониторинга, показал, что предлагаемое комплексное лечение с использованием сочетанного применения деструктивной терапии на фоне местного введения Ронколейкина® в сравнении с традиционной терапией, является более эффективным методом (на 49,1% – по критериям «полного клинического выздоровления» и на 20,4% – по критериям «клинического улучшения»).

Иммунологическая эффективность. После проведения курса терапии, в ответ на местное введение рекомбинантного IL-2, отмечено временное достоверное повышение концентрации нейтрофильных лейкоцитов и снижение несколько повышенного числа эозинофилов у больных РГК. Также после курса терапии в основной группе выявлена стимуляция как поглотительной, так и микробицидной функций нейтрофилов. При этом ФИ превышал значения не только I группы, но и II группы до лечения ($P < 0,05$). Наблюдавшееся в условиях терапии рекомбинантным IL-2 повышение активности нейтрофильных гранулоцитов, сопровождалось достоверным повышением процента формазанпозитивных клеток в стимулированном NBT-тесте ($P < 0,05$). В условиях предлагаемой терапии отмеча-

лась временная (только в исследовании, проведенном на 10-е сутки) активация лимфоидных клеток со значительным увеличением концентрации CD16+CD56+, CD25+, HLA-DR+, с увеличением CD3+ и CD4+ и соотношения CD4+/CD8+. Данные изменения можно расценивать как смену Th2 направленности реакций иммунной системы на Th1. Необходимо отметить, что, несмотря на проведенную деструкцию генитальных кондилом у больных в I группе, достоверных изменений в характеристиках лимфоидных клеток за период мониторинга выявлено не было. Следовательно, указанные изменения были индуцированы системными эффектами rIL-2. В условиях предлагаемой терапии концентрация IgE к десятому дню снизилась на 45% с выходом на значения, достоверно не отличающиеся от аналогичных параметров контрольной группы. После окончания курса иммунотропной терапии (10-е сутки лечения), то есть на фоне продолжающихся эффектов рекомбинантного IL-2, концентрация IL-1 β во II группе повысилась по сравнению с исходной в 2 раза ($P < 0,05$), при этом в 2,72 раза превысив значения контроля ($P < 0,01$), концентрация IL-8 увеличилась соответственно в 2,79 и в 3,25 раза ($P < 0,01$), TNF α – в 1,9 и 3,36 раза (соответственно $P < 0,05$ и $P < 0,01$) и IFN γ – в 2,65 и в 3,73 раза ($P < 0,01$). Что касается динамики сывороточных концентраций IL-4 и IL-10, то на данном сроке исследования они несколько снизились (соответственно на 47% и 23%), но это снижение не было достоверным. Таким образом, при исследовании параметров системного иммунитета у женщин, страдающих РГК, во-первых, выявлены определенные, но находящиеся в пределах физиологических норм изменения и, во-вторых, показано, что при местном введении Ронколейкина® наблюдается временная активация ее как антиген-специфических, так и антиген-неспецифических эффекторных структур с преимущественной временной Th1 девиацией, что подтверждается достоверным повышением сывороточной концентрации преимущественно провоспалительных цитокинов.

До проведения иммунотропной терапии концентрация IFN γ в цервикальной слизи больных практически не отличалась от параметров контроля. В группе больных, получавших Ронколейкин® на 10-е сутки мониторинга, отмечалась стимуляция временной индукции синтеза IFN γ с подъемом его концентрации более чем в 37 раз по сравнению с исходной и более чем в 32 раза по сравнению с уровнем контроля ($P < 0,001$). Аналогичная динамика прослеживалась для еще одного индуктора активации макрофагального звена – IL-1 β . Как уже отмечалось, конечными эффекторными клетками, способными к деструкции и элиминации клеток, зараженных ВПЧ, являются клетки мононуклеарно-фагоцитарной системы. На 10-е сутки после удаления кондилом выявляемая активность МПО, КФ и, в меньшей степени, НЭ в макрофагах цервикального канала больных I группы достоверно не изменялась (рис. 4.1.5). В то же время во II группе на этом сроке исследования отмечено выраженное на 48–272% ($P < 0,05$ – $P < 0,001$) повышение активности КФ и НЭ с полной нормализацией данных параметров к месячному сроку мониторинга. После топического введения rIL-2 в цервикальной слизи и в сыворотке крови повышается концентрация как про- (IL-1 β , -8, TNF α , IFN γ), так и противовоспалительных (IL-4 и IL-10) цитокинов.

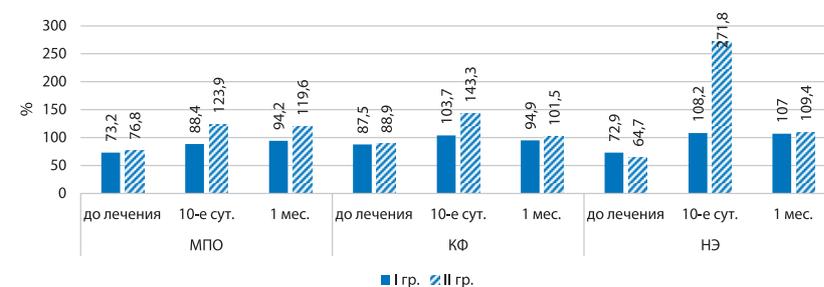


Рис. 4.1.5 Активность ферментов (СЦП) макрофагов цервико-вагинальной зоны больных РГК в процессе мониторинга
[И.О. Боровиков, И.И. Куценко, Е.Э. Селезнева, 2009]

Учитывая тесное взаимодействие про- и противовоспалительных цитокинов, в частности способность IL-10 регулировать образование IL-1, IL-2, IL-6, TNF, активацию Th1 и макрофагов, а также совместно с IL-4 способствовать Th2-девиации лимфоцитов нами введен коэффициент оценки цитокинового баланса, в качестве дополнительного критерия направленности дифференцировки Th0-клеток. Кроме того, данный коэффициент возможно использовать для оценки преимущественного варианта иммунного реагирования у больных РГК до лечения и в процессе терапии. При анализе соотношений количества провоспалительных цитокинов с содержанием в цервикальной слизи IL-4 выявлены достоверные ($P < 0,001$) различия между здоровыми женщинами и больными РГК. Более того, даже при отсутствии достоверной динамики IL-4, у больных женщин до лечения обнаружены достоверные ($P < 0,001$) различия по сравнению с контролем в соотношениях IL-1 β /IL-4 и IFN γ /IL-4 (рис. 4.1.6). На 10-е сутки от начала терапии у пациенток II группы, когда концентрация IL-1 β увеличилась почти в 27 раз, а IL-4 – снизилась на 80%, соотношение IL-1 β /IL-4 увеличилось в 133 раза, в 29 раз превысив контрольные значения и в 77 раз – значения I группы. Аналогичная, но меньшей степени выраженности, картина наблюдалась на этом сроке исследования и при анализе соотношения IL-8/IL-4, TNF α /IL-4, IFN γ /IL-4. Что касается соотношений, в которых делителем являлся IL-10, то достоверные ($P < 0,001$) различия выявлены как по сравнению с контролем, так и с исходными значениями, а также с аналогичными параметрами группы сравнения при анализе соотношений IL-1 β /IL-10, IL-8/IL-10 и TNF α /IL-10.

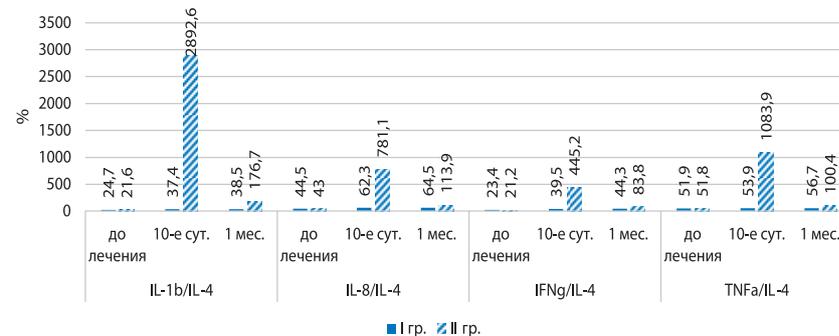


Рис. 4.1.6 Соотношение концентраций лимфоцитарных провоспалительных цитокинов к IL-4 в цервикальной слизи больных РГК [И.О. Боровиков, И.И. Куценко, Е.Э. Селезнева, 2009]

На месячном сроке мониторинга во II группе соотношения про-к противовоспалительным цитокинам, за исключением параметров с числителем IL-1 β , не отличались от контрольных значений. Это объясняется тем, что даже через месяц после курса местного введения рекомбинантного IL-2 концентрации IL-1 β в цервикальной слизи почти в 2 раза ($P < 0,01$) превышали значения контроля и в 3,8 раза ($P < 0,001$) исходные значения. Следует отметить, что все анализируемые соотношения в I группе на данном сроке мониторинга хотя и несколько повысились по сравнению с исходными значениями, но по-прежнему ($P < 0,05$ – $P < 0,001$) находились на достоверно более низком уровне по сравнению с группой здоровых женщин. Описанная динамика относительных концентраций цитокинов подтверждает гипотезу о том, что местное применение рекомбинантного IL-2 вызывает временную фазную активацию иммунных механизмов, приводящую к Th1-девиации, и способствует более эффективной элиминации патогена с разрушением антигенноизмененных и зараженных вирусом клеток. Таким образом, предложенная оценка соотношения концентраций провоспалительных цитокинов к противовоспалительным

тельным в цервикальной слизи позволяет предположить возможные иммунопатогенетические механизмы манифестации и рецидивирования ВПЧ-инфекции, показывает направленность иммунотропных эффектов при применении рекомбинантного IL-2, а также выявляет индивидуальные дистурбации цитокинового профиля у пациенток с ВПЧ-ассоциированными РГК.

Резюмируя, можно заключить, что в проведенном исследовании доказана высокая клинико-микробиологическая и иммунологическая эффективность предложенного нами метода терапии ВПЧ-ассоциированных рецидивирующих генитальных кондилом с местным введением рекомбинантного IL-2.

Практические рекомендации.

1. Все пациенты с предполагаемым диагнозом рецидивирующей папилломавирусной инфекции должны пройти комплексную идентификацию типа возбудителя с обязательным микробиологическим (Digene-тест, ПЦР), цитологическим (Pap-тесты), кольпоскопическим и онкоцитологическим исследованием.

2. К традиционной деструктивной терапии целесообразно добавить иммуномодулирующую терапию препаратом рекомбинантного интерлейкина 2 – «Ронколейкином®»: подкожное введение в область передней брюшной стенки в 2 точки на 2 см медиальнее spina iliaca anterior superior с учетом лимфооттока с учетом инструкции к препарату. Первая инъекция «Ронколейкина®» совпадает с применением лазерной вапоризации.

4.2. Цитокиноterapia в эффективном менеджменте латентных форм папилломавирусной инфекции и цервикальной интраэпителиальной неоплазии

На первом этапе исследования был проведен ретроспективный эпидемиологический анализ показателей количества ВПЧ-носителей и заболеваемости CIN в Краснодарском крае за 5 лет (2011–2015 гг.). Проанализирована демографическая ситуация, рассчитаны показатели общей структуры заболеваемости населения края CIN, уровень заболеваемости в зависимости от места проживания, динамика частоты заболеваемости CIN городского и сельского населения за 5 лет, возрастные показатели заболеваемости их динамика. Проведен анализ 19354 случаев ВПЧ-инфицирования, 6702 случаев заболевания CIN. Оценка пространственных связей проведена с помощью картографирования.

На втором этапе (с 2011 по 2016 год) наблюдалось и было обследовано 670 человек. При этом было обследовано 90 пациенток с латентными формами папилломавирусной инфекции, обследовано и пролечено 320 больных женщин с цервикальной интраэпителиальной неоплазией I и II степени, 200 больных ВПЧ-ассоциированными рецидивирующими генитальными кондиломами (РГК). В контрольную группу вошло 60 здоровых женщин (группа иммунологического контроля). Для выявления риск-факторов ПВИ половых органов производился опрос по созданной анкете. Через 1 месяц (визит II) после начала терапии проводились Pap-тест, кольпоскопия, ПЦР ВПЧ ВКР, бактериоскопический и бактериологический анализ содержимого влагалища. Через 6 и 12 месяцев (III и IV визит), а затем 1 раз в 12 месяцев (V, VI, VII и VIII визиты – всего на протяжении 5 лет) женщинам, включенным в исследование, про-

водились Pap-тест, ПЦР-тест и кольпоскопия. Оценивались локальные и системные эффекты, которые могли бы быть связаны с использованием препарата. Возможность досрочного выбывания из исследования была предусмотрена на любом этапе клинических испытаний – как по инициативе пациентки, так и по инициативе исследователя.

На третьем этапе всем пациенткам проведено комплексное исследование (вагинальной микрофлоры, кольпоскопия, ВПЧ-типирование, ПЦР – E7, p16INK4a, Ki-67, метаболиты эстрогенов (2-OH/16 α -OH), цитологическое, гистологическое, иммунологическое и цитобиохимическое обследование). Для балльной градации кольпоскопических признаков использовали клинико-кольпоскопический индекс (ККИ) и модифицированный кольпоскопический индекс Рейда (КИР). В ходе проведенного исследования для оценки прогноза развития CIN на фоне ВПЧ-инфицирования была разработана диагностическая таблица, в которую были включены географические, анамнестические, клинические и лабораторные данные, позволяющая определить прогноз перехода латентных форм ПВИ в цервикальную неоплазию. Диагностические коэффициенты (ДК) рассчитывали для каждого из признаков посредством последовательного анализа Вальда.

На четвертом и пятом этапах проведено сравнительное, с оценкой эффективности, лечение пациенток исследуемых групп (латентные формы ПВИ, CIN I-II). Оценку клинико-микробиологической эффективности лечения проводили на основе динамики следующих показателей: жалоб и оценки своего самочувствия пациентками до лечения, через 4 дня, 1, 6 и 12 месяцев после окончания лечения; результатов объективного осмотра и кольпоскопии (с подсчетом ККИ и КИР); данных цитологического (Pap-тест) и молекулярно-биологического (ПЦР ВПЧ, онкобелка E7) исследования. Критериями эффективности профилактической терапии латент-

ных форм ПВИ являлись: отсутствие в течение пятилетнего мониторинга реализации латентных форм ПВИ в цервикальную неоплазию, уменьшение клинически значимой вирусной нагрузки. Критериями оценки клинической и микробиологической эффективности лечения CIN являлись: полное клиническое выздоровление и микробиологическая санация – отсутствие CIN и воспалительных изменений слизистой влагалища и шейки матки, а также отрицательный результат цитологического исследования цервикального соскоба после завершения курса лечения; улучшение – значительные уменьшения субъективных и объективных клинических симптомов при положительном результате цитологического и/или молекулярно-биологического исследований; рецидив – повторное появление CIN и положительных результатов цитологического и молекулярно-биологического исследований в течение 2 месяцев и более после завершения курса лечения.

1 этап исследования.

Эпидемиология ВПЧ-ассоциированной патологии в Краснодарском крае. Проведенный пятилетний анализ ВПЧ-инфицирования и CIN в Краснодарском крае зарегистрировал рост количества женщин, носителей ВПЧ на 184%, а заболевших CIN – на 177% (в подавляющем большинстве первично диагностируются CIN легкой степени (87,1 \pm 4,6%, $p < 0,05$)). При этом в городах края выявляемость CIN возросла на 175,9%, а в сельской местности – на 183,5%. При расчете возрастного показателя выявлено, что медиана бессимптомного ВПЧ-носительства за 5 лет была равна 21,6 \pm 2,3 лет, а возраста больных CIN – 28,4 \pm 2,6 года. То есть, для реализации вирусносительства в CIN необходимо в среднем 6,8 \pm 1,1 лет ($p < 0,05$). Типирование ВПЧ выявило, что основными инфекционными агентами, как при бессимптомном носительстве, так и при реализации инфекции в CIN, являются высокоонкогенные типы вируса – 16 (25,1 и 39,3% соответственно), 18 (19,7 и 22,4%) и 51

типы (24,6 и 21,1%). То есть, самостоятельно и в ассоциациях они встречались у 69,4% вирусоносителей и у 82,8% больных CIN. Проведенный расчет прогноза заболеваемости до 2015 года показал тенденцию роста уровня показателя заболеваемости CIN с 57,0 в 2011 году до 128,5+71,5 в 2015 году, при этом вычисленные доверительные интервалы прогнозных показателей с 95% вероятной оценкой заболеваемости CIN на 2016–17 гг. показывают, что к 2017–19 гг. не следует ожидать ее повышения.

II-III этап исследования.

После формирования исследовательской когорты и проведения заявленных исследований нами получены следующие результаты. Анализ кольпоскопической картины исследуемых с балльной градацией кольпоскопических признаков (клинико-кольпоскопический индекс (ККИ) и модифицированный кольпоскопический индекс Рейда (КИР)) выявил, что наибольшее количество больных CIN I-II приходилось на оценку ККИ в 4–5 баллов – 82,3 и 66,2% соответственно (в среднем $74,2 \pm 9,8\%$), а по мере увеличения степени тяжести CIN возрастали и баллы (6-7 баллов было зарегистрировано лишь у 4,4% женщин с CIN I и у 27,7% с CIN II). В 64,7% при CIN I оценка КИР соответствовала 3–4 баллам, при CIN II 80,8% имели оценку 3–4 балла и 17,7% – 5–8 баллов. Вирусологический анализ (ПЦР-РВ) показал, что основными типами ВПЧ при латентных формах ПВИ, как и при CIN I-II являлись типы 16 ($53,7 \pm 2,2\%$), 18 ($19,4 \pm 2,1\%$), 31 ($11,5 \pm 1,7\%$) и 51 ($15,1 \pm 1,9\%$). При этом высокая вирусная нагрузка для ВПЧ 16-го типа установлена у $73,9 \pm 26,3\%$ пациенток (при латентной форме ПВИ – в 42,9%, а при CIN I-II – 84,3 и 97,5% соответственно). Аналогично для ВПЧ 18-го типа: у 45,6% пациенток с латентным ВПЧ-носительством и 88,4–93,4% больных CIN I-II. Оценка вирусной нагрузки ВПЧ 13-го и 51-го типов показала другие результаты: высокая нагрузка ВПЧ была у $32,9 \pm 21,1\%$ пациенток с 13-м типом ВПЧ

(48,8% при латентной форме и 33,5-16,5% соответственно при CIN I-II), а для 51-го типа – в среднем в $23,8 \pm 6,3\%$ (латентная форма – 27,8%, CIN I – 24,7%, CIN II – 19,0%). Это свидетельствует, что, несмотря на начавшееся распространение на территории Краснодарского края ВПЧ 13-го и 51-го типов, они, в настоящее время, не имеют высокой вирусной нагрузки, и, чаще всего, вызывают транзитное носительство.

В настоящее время особенно актуальным является внедрение новых высокоинформативных диагностических методов, включая методы определения биомаркеров онкопротеина E7, p16ink4a и Ki-67. ПЦР-анализ мРНК E7 в наших группах проведен у пациенток с идентифицированными в ходе исследования вирусами типов 16-го, 18-го и 31-го. Определено, что при латентной форме ПВИ детекция мРНК E7 была в среднем $4,1 \pm 2,7\%$ ($p=0,05$). В группах больных CIN детекция E7 выявила на порядок больший процент: в среднем $20,2 \pm 4,7\%$ для CIN I и $49,1 \pm 9,1\%$ для CIN II ($p=0,05$). То есть по мере утяжеления индуцированного ВПЧ инфекционного процесса экспрессия онкобелка E7 увеличивается в 5, а затем и в 12 раз. Иммуноцитохимическая оценка экспрессии p16ink4a и Ki-67 выявила $37,4 \pm 29,7\%$ позитивных p16ink4a пациенток (11,7% латентных ВПЧ-носителей, 33,1% – CIN I, 67,5% – CIN II). У больных с CIN II преобладала гиперэкспрессия p16 – 64,9% (при латентной форме ПВИ зарегистрирован единичный случай гиперэкспрессии p16 – 2,6%). Ki-67 преобладал в группе больных CIN II (60,7%), что в 5 раз больше, чем у пациенток с CIN I. Оценка совместной экспрессии маркеров p16ink4D и Ki-67 у E7-позитивных женщин установила аналогичные статистически значимые изменения. Полученные данные позволяют сказать, что детекция онкомаркера p16 и маркера пролиферации Ki-67 при ПВИ зависит от степени тяжести CIN. Это диктует необходимость более широкого использования определения маркеров E7, p16 и Ki-67 при первичном скрининге, что позво-

лит усовершенствовать тактику ведения больных с различными формами ПВИ.

Проведенный анализ соотношения метаболитов эстрогена у пациенток с ВПЧ типов 16-го, 18-го и 31-го (346 женщин), показал, что только у 32,8% латентных носителей и у 17,5±4,7% больных CIN данный показатель соответствует уровню здоровых женщин (21,1±5,4 для вирусоносителей и 2,3±0,11 для пациенток с CIN I-II). У 72,1±6,1% больных CIN баланс метаболитов эстрогена оказался измененным, при этом уровень 16α-OHE1 превышал 2-OHE1 в 2 и более раз, что выражалось в снижении значений до 0,2. Наибольшее количество женщин с латентной ВПЧ-инфекцией (39,1%) имело соотношение 1,52±0,28 (отличия от здоровых статистически значимы - $p < 0,05$). При значительном повышении 16α-OHE1, когда у наших пациенток коэффициент 2-OHE1/16α-OHE1 был менее 1,5, мы выявили его сочетание с положительным тестом на онкобелок E7 и коэкспрессией биомаркеров p16ink4D и Ki-67 (11,7% – CIN I, 58,1% – CIN II). Таким образом, данные исследования позволяют более точно, как диагностировать форму ПВИ и степень цервикального поражения, так и помогают определить индивидуальный прогноз развития заболевания, и, соответственно, дифференцировать лечебные мероприятия каждой отдельной пациентки.

Комплексная оценка микробиоценоза влагалища. Проведенный анализ выявил, что количество влагалищных дисбиозов было выше у пациенток с CIN I-II относительно уровня латентных форм ПВИ, с преобладанием условно-патогенной анаэробной и грамотрицательной кокковой микрофлоры (достоверное снижение количества лактобактерий с преобладанием вариантов с промежуточными вариантами микроценоза – в среднем 55,8±1,9% и бактериального вагиноза - 35,9±0,4%). У латентных ВПЧ-носителей на фоне преобладания влагалищного нормоценоза, выше (в 4,4 раза – 46,7%), чем при CIN было количество воспалительного типа мазков (10,7±0,2%). Оценка

вагинальной микрофлоры по унифицированной схеме Херлена показала, что наибольшее количество вагинальных мазков в наших группах соответствовало картине дисбиоза (в среднем 58,5±18,4%) ($p < 0,05$) и чем выше степень тяжести CIN, тем чаще они встречались, хотя разница между группами была недостоверной ($p > 0,05$) (при CIN I – 69,9%, CIN II – 74,6%). Достоверная разница ($p < 0,05$) выявлена между группами с латентным ВПЧ-носительством и CIN I-II – количество дисбиотических мазков было в 2,3 раза меньше у вирусоносителей. Признакам бактериального вагиноза (7-10 баллов по Ньюджену) соответствовало 26,9±16,8% ($p < 0,05$) пациенток исследуемых групп (8,9% латентных ВПЧ-носителей и 35,9±0,4% больных CIN I-II). Это еще раз подчеркивает тот факт, что бактериальный вагиноз является одним из основных факторов реализации ПВИ.

Анализ микробиоценоза влагалища методом ПЦР-РВ (фемофлор 16) выявил, что у пациенток с латентной формой ПВИ количество вагинальных нормоценозов было более чем в 2 раза выше, чем в группах с CIN I-II (40,0% против 20,4% и 19,2% соответственно). Влагалищных дисбиозов (умеренных и выраженных) зарегистрировано 73,4±9,7% ($p < 0,05$): при CIN II – 80,8% (выраженных дисбиозов – 19,2%), при CIN I – 79,8% (выраженных – на 5,5%). При латентном ВПЧ-носительстве количество влагалищных дисбиозов в сумме составило 60,0%, но при этом понятию выраженного дисбиоза соответствовало только 8,9%.

Оценка биохимического состава вагинальной жидкости. Нарушение состава вагинальной микробиоты со снижением количества лактобактерий, ведет к снижению образования H₂O₂ и молочной кислоты, что благоприятно для роста условно-патогенной и патогенной микрофлоры. Глюкоза и гликоген являются субстратом для метаболизма лактобацилл и образования молочной кислоты. Снижение уровня глюкозы,

отражает большинство биохимических изменений при дисбиотических процессах во влагалище. Биохимический состав вагинальной жидкости у наших пациенток показал снижение уровня перекиси водорода и молочной кислоты у больных с CIN I-II (в среднем на $39,5 \pm 5,5\%$ и $17,0 \pm 1,5\%$ соответственно), уровня глюкозы и железа (в среднем на $17,6 \pm 5,7\%$ и $44,4 \pm 3,8\%$ соответственно по сравнению с латентными формами ПВИ). Исследование уровня активности ферментов вагинальной жидкости у больных CIN по сравнению с латентными ВПЧ-носителями выявлено повышение активности внутриклеточных ферментов, в частности, АЛТ (в среднем на $488 \pm 82,5\%$), АСТ (на $304 \pm 41,5\%$) и амилазы (на $310,5 \pm 33,5\%$). Это может свидетельствовать об активации цитолитических процессов, которые могут быть связаны с воздействием на клетки продуктов жизнедеятельности условно-патогенных микроорганизмов, с другой стороны с усилением неопластических процессов в шейке матки, что подтверждается достоверными различиями между группами с CIN I-II.

Оценка иммунного статуса. Иммунный ответ на ВПЧ характеризуется развитием клеточных и гуморальных иммунных реакций, механизм регуляции которых связан с продукцией цитокинов Т-хелперами 1-го (Th-1) и 2-го типа (Th-2). Для выявления взаимосвязи между носительством полиморфизмов генов про- и противовоспалительных цитокинов и тенденцией к развитию неоплазии нами проведена оценка содержания ДНК основных цитокинов периферической крови. В зависимости от преобладания генома про- или противовоспалительных цитокинов были выделены 3 генотипа: сбалансированный, провоспалительный и противовоспалительный. При этом в группе больных CIN I-II преобладают противовоспалительные генотипы ($54,7\%$ и $71,2\%$ соответственно), которые могут способствовать активации неопластических процессов, а при латентных формах ПВИ преобладал провоспа-

лительный генотип ($56,7\%$). При этом концентрация основного макрофагального цитокина IL-1 β в цервикальной слизи больных CIN I-II была в среднем в 2 раза ниже, чем у бессимптомных ВПЧ-носителей, но эта разница из-за высокого коэффициента вариации была недостоверной ($P > 0,05$). Концентрация IL-8, как и TNF α у больных CIN I-II женщин также имела тенденцию к повышению (в среднем в 4 раза) ($P < 0,05$). Концентрация IFN γ в цервикальной слизи у больных CIN I была в 2, а при CIN II – в 3 раза ниже, чем в группе пациенток с латентными формами ПВИ (при более чем двукратно увеличенной концентрации IL-4 и стабильной концентрации IL-10). Данные изменения локального цитокинового статуса могут предполагать развитие ВПЧ-индуцированной Th2-девиации иммунной системы, что способствует прогрессированию неопластических процессов, что также подтверждается снижением активности макрофагальных ферментов слизистой шейки матки ($P < 0,05$).

Оценка оксидативного статуса методом электронного парамагнитного резонанса (ЭПР). При CIN I-II интенсивность ЭПР сигнала спинмеченных пероксидрадикалов (LOO-) увеличивается в среднем в 1,5 раза (119% – CIN I и 184% – CIN II), регистрируются сигналы супероксидрадикалов (O $_2^-$), которые при латентной форме ПВИ практически не выявляются, увеличение интенсивности сигнала ЭПР оксида азота (NO) также возрастает почти в 2 раза (167% – CIN I и 219% – CIN II). Т.е. изменения оксидативного статуса цервикальной зоны при CIN становятся факторами, нарушающими структуры клеточных мембран, с изменением метаболических процессов, что играет значительную роль в патогенезе и переходе процесса в более тяжелые формы.

Главной характеристикой любой относительно закрытой системы является целостность ее гомеостаза, что проявляется наличием корреляционных связей (положительных и отрицательных).

Для их изучения мы провели внутригрупповой корреляционный анализ с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена (рис. 4.2.1). При латентной форме ПВИ выявлена отрицательная взаимосвязь с вирусной нагрузкой ($R=-0,341$), обнаружением онкобелка E7 ($R=-0,293$) и нарушенным балансом метаболитов эстрогенов 2-OHE1/16 α -OHE1 ($R=-0,119$) и положительная связь с провоспалительным генотипом ($R=0,206$). При CIN I-II установлена положительная связь между вирусной нагрузкой ($R=0,116-0,138$), онкобелком E7 ($R=0,184-0,326$), коэкспрессией p16/Ki-67 ($R=0,431-0,589$) и нарушенным балансом метаболитов эстрогенов 2-OHE1/16 α -OHE1 ($R=0,088-0,164$) и отрицательная связь с провоспалительным генотипом ($R=-0,126-0,302$). Выявленные взаимосвязи показателей помогут выявить основные диагностические факторы, ассоциированные с клинико-морфологическими признаками цервикальной патологии.

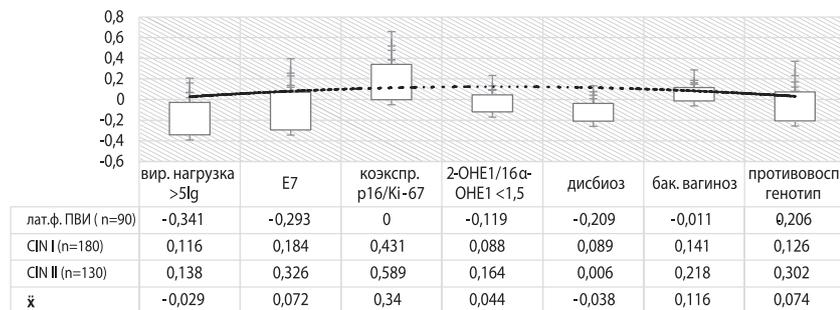


Рис. 4.2.1 Корреляционные связи при различных видах ВПЧ-инфекции [И.О. Боровиков, И.И. Куценко, 2016]

Для оценки прогноза развития CIN на фоне ВПЧ-инфицирования нами была разработана диагностическая таблица, в которую были включены географические, анамнестические, клинические и лабораторные данные, позволяющая определить прогноз перехода латентных форм ПВИ в цервикальную неоплазию. Диагностические коэффициенты (ДК) рассчитыва-

ли для каждого из признаков посредством последовательного анализа Вальда: при ДК от -26 до +18 битов прогнозируют благоприятный исход (перехода латентной формы ПВИ в CIN не предвидится), при ДК от +19 до плюс +26 битов вероятность перехода составляет 95%, при ДК более +26 битов – 99%. Расчет ДК пациенткам с латентными формами ПВИ, включенными в наше исследование выявил, что ДК от -26 до +18 бит (благоприятный исход) наблюдался у 22,2% обследованных, ДК от +19 до +26 бит (95% риска перехода в CIN) – в 64,4% случаев и ДК свыше 26 бит (99% риска перехода в CIN) – в 13,4%. Таким образом, суммарно риск реализации латентных форм ПВИ в CIN более 95% выявился у 87,8% обследованных пациенток.

Главным аспектом предлагаемой модели вторичной профилактики рака шейки матки является комплексная диагностика с использованием географических, анамнестических, клинических, вирусологических, иммунологических и молекулярно-генетических маркеров, что позволит выделить основные риски перехода латентного вирусоносительства в цервикальную неоплазию и своевременно провести профилактические мероприятия. Вторым аспектом предлагаемой модели является сам алгоритм менеджмента цервикальных неоплазий различной степени тяжести – CIN I-II (CIN III не включен в наше исследование, т.к. ведение пациенток с тяжелой степенью цервикальной интраэпителиальной неоплазии находится в ведении врачей-онкологов), позволяющий включить в комплексное лечение данного контингента больных коррекцию вагинального микробиоценоза и применение топической иммуномодулирующей терапии (с применением деструктивных методов – радиоабляция шейки матки при CIN II) с оценкой эффективности терапии в динамике с помощью предлагаемых биомаркеров.

В рамках исследования женщин (90 пациенток с латентным ВПЧ-носительством, 160 больных CIN I, 130 больных CIN

II) проведено клиническое исследование с бальной оценкой кольпоскопических признаков, цитологическое исследование (жидкостная цитология), изучение вагинальной микрофлоры, биомаркеров, характеризующих иммунный и молекулярно-генетический статус пациенток, биохимический и оксидативный статус цервиковагинальной зоны.

IV этап исследования.

Обоснование и сравнительная эффективность профилактической терапии латентных форм папилломавирусной инфекции.

В последние годы появились исследования о противовирусной активности препаратов глицирризиновой кислоты (ГК) и дефензинов. ГК оказывает противовоспалительное и репаративное действие вследствие инактивации простагландина E₂, кроме того, она способна ингибировать ДНК и РНК вирусы, взаимодействуя с их структурой. Иммуностимулирующий эффект проявляется индукцией выработки собственных интерферонов, повышением активности Т-лимфоцитов. Липотейхоевая кислота стимулирует выработку дефензинов, стимулируя репаративные процессы, активируя локальный противовирусный иммунитет. Исходя из вышеизложенного, с целью усовершенствования метода профилактики возникновения неопластических процессов у бессимптомных носителей ВПЧ ВКР, нами проведена терапия препаратом липотейхоевой и глицирризиновой кислот («Кольпоцид CrystalMatrix-FS» гель вагинальный, РФ) – 1 раз в сутки интравагинально 10 дней каждые 6 месяцев в течение пяти лет (время мониторинга). Кроме того, была проведена коррекция сопутствующих нарушений вагинального микробиоценоза. Женщин с латентным носительством ПВИ разделили на 2 группы: IV – 45 пациенток, которым проводилось лишь динамическое наблюдение в течение 5 лет; V – 45 пациенток, которым проводилась топическая профилактика препаратом «Кольпоцид». Мониторинг исследуемых групп выявил, что в первый год CIN I обнаружен у 4,4% паци-

енток IV группы (в V группе таких пациенток не было), в последующие 4 года количество CIN I увеличилось до 32,4 и 12,4% соответственно в IV и V группах. Пациентки с неопределенной кольпоцитологической структурой соскоба шейки матки (ASC-US), требующие наблюдения и дальнейшей верификации составили: в IV группе – 12,4%, а в V – 6,6% (рис. 4.2.2). Средняя динамика вирусной нагрузки в группе пассивного наблюдения (IV группа) за пятилетний срок по сравнению с V группой оказалась в 1,8 раз ниже. Динамическая оценка содержания метаболитов эстрогенов выявила достоверную динамику уменьшения пациенток с коэффициентом 2-OHE1/16α-OHE1 менее 1,5 в V группе (P>0,05). В среднем низкий коэффициент 2-OHE1/16α-OHE1 в V группе уменьшился за 5 лет в 1,7 раза по сравнению со стабильным (и даже возросшим) коэффициентом в IV группе.

V этап исследования.

Обоснование и сравнительная эффективность терапии цервикальных неоплазий легкой и средней степени. Полученные данные об изменениях локального гомеостатического при патологии шейки матки, ассоциированной с ВПЧ, явились патогенетическим обоснованием для проведения цитокинотерапии больным с цервикальной интраэпителиальной неоплазией легкой и средней степени (рекомбинантный IL-2 – «Ронколейкин®»). Причиной выбора иммуномодулятора явились, во-первых, его описанные ранее плеiotропные воздействия на различные звенья иммунной системы и, во-вторых, выявленные у женщин с CIN нарушения синтеза и рецепции IL-2, а также макрофагальные дефекты. Учитывая короткодистантное действие IL-2, для достижения достаточных эффективных его концентраций, мы вводили его в две точки в переднюю брюшную стенку (п/к) на 3 см медиальнее spina iliaca anterior superior с учетом лимфооттока (1,0 мг (1000000 ЕД) по 0,5 мл трижды с интервалом 72 часа). При CIN II совместно с цитоки-

нотерапией проводилось деструктивное лечение патологических очагов на шейке матки (радиоволновая абляция, эксцизия). В качестве альтернативной терапии нами выбран один из наиболее эффективных, на сегодняшний момент [Ю.В. Никогда, 2011], лечебных комплексов, включающий противовирусную терапию препаратом «Ферровир», способным супрессировать размножение ВПЧ и элиминировать несущие чужеродные антигены клетки, в том числе и онкобелки E6 и E7, в сочетании с препаратом rIFN α 2 β местного действия – «Генферон» (supp.vag.).

Для анализа эффективности терапии CIN I-II в течение годовичного мониторинга все больные CIN I-II были разделены на 4 группы: VI – 80 больных CIN I – комплексная терапия «Ферровир» + rIFN α 2 β ; VII – 80 больных CIN I – топическая терапия препаратом rIL-2; VIII – 65 больных CIN II – деструкция + «Ферровир» + rIFN α 2 β ; IX – 65 больных CIN II – деструкция + rIL-2. Динамика цитокольпоскопической картины у женщин с CIN I показала, что в VI группе через 1 месяц после окончания лечения у 26,2% пациенток выявлена нормальная кольпоскопическая картина, при этом в VII группе таких пациенток было 72,5% (через 6 месяцев их количество составляло, соответственно, 28,7% и 76,2%, а через 12 месяцев зарегистрировано увеличение рецидивов ПВИ в VI группе – 21,2% нормальных кольпоскопических картин, при этом в VII группе их количество практически не изменилось – 78,7%). По данным ККИ и КИР, через месяц в VI группе на 23,75% (в 3 раза) увеличилось количество пациенток с ККИ 0-3 балла, а в VII группе – на 53,75% (в 6 раз) (в течение годовичного мониторинга ККИ в 0-3 балла в VI группе составили: 22,5% и 17,5% (6 и 12 месяцев), а в VII группе – 66,25 и 62,5%). КИР 0-2 балла в VI группе увеличился на месячном сроке на 21,25% (в 1,6 раза), а в VII группе – на 57,5% (в 2,6 раз) (через 6 и 12 месяцев в VI группе он составил 38,75% и 36,25%, в VII группе – 90,0 и 93,75%). У боль-

ных CIN II через 1 месяц нормализация цитокольпоскопической картины зарегистрирована у 69,2% пациенток VIII группы, в IX группе – в 86,1% (через 6 месяцев количество пациенток с нормальной кольпоскопической картиной составило в этих группах, соответственно, 58,4% и 89,2%, через 12 месяцев – 41,5% и 83,1%). Оценка динамики ККИ и КИР у больных CIN II показала, что через 1 месяц у женщин VIII группы ККИ 0-3 балла зарегистрирован в 72,3% (увеличился на 66,15% – в 11,7 раз), в IX группе ККИ 0-3 балла вырос до 81,5% (на 76,9% – в 17,7 раз) (через 6 и 12 месяцев в VIII группе ККИ в 0-3 балла составили 47,7% и 43,05%, а в IX группе – 86,15 и 63,1%). На данных сроках мониторинга КИР 0-2 балла в VIII группе увеличился до 43,1% (1 месяц), 32,3% (6 месяцев) и 29,2% (12 месяцев) (в IX группе эти показатели составили: 60,0-66,2 – 55,4% – 1, 6 и 12 месяцев). Соответственно, цитокольпоскопическая оценка лечения показала более высокую эффективность иммуномодулирующей терапии препаратом рекомбинантным IL-2 (при CIN I в среднем в 1,8, а при CIN II – в 2,6 раза).

Исследование методом ПЦР с определением типа ВПЧ ВКР и вирусной нагрузки показало, что через 6 месяцев в VI группе ПЦР-негативация ДНК ВПЧ обнаружена у 85,6% пациенток, через 12 месяцев – у 81,25%, в VII группе на данных сроках ПЦР-негативация выявлена у 93,1%, т.е. в среднем на 9,7% больше. После лечения пациентов VI группы зарегистрировано уменьшение повышенной (>5 Lg) и значимой (>3 Lg) вирусной нагрузки до 12,5% (6 месяцев) и некоторое увеличение до 17,5% в 12 месяцев (медиана увеличения составила 13,5 \pm 2,0%), в VII группе медиана составила 3,75 \pm 1,25% (т.е. в VII группе уменьшение вирусной нагрузки регистрировалось в среднем в 3,6 раза чаще, чем в VI).

В IX группе через 6 месяцев от окончания лечения ВПЧ ВКР составило 4,6% (снизилось на 53,9%), а через 12 месяцев еще понизилось на 1,5%, в VIII группе на данных сроках монито-

ринга – 44,6 и 46,1% соответственно (в 1,4 раза). После лечения в VIII группе зарегистрировано уменьшение повышенной и значимой вирусной нагрузки до 16,9% (6 месяцев) и увеличением до 24,6% к 12 месяцам (медиана возрастания составила $20,75 \pm 4,3\%$) (рис. 4.2.2). В эти сроки в IX группе количество пациенток со значимой вирусной нагрузкой снизилось до 1,5% (6 и 12 месяцев) (медиана – $2,5 \pm 0,25\%$) (в IX группе уменьшение вирусной нагрузки регистрировалось в среднем в 8,3 раза чаще, чем в VIII).

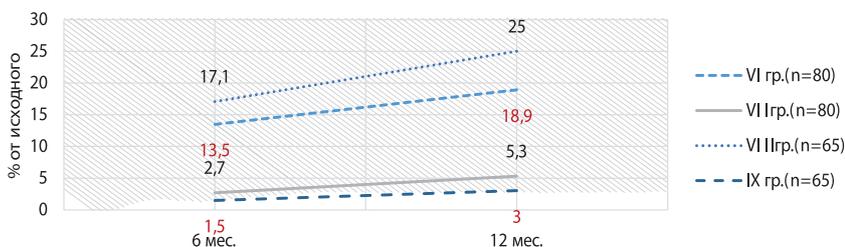


Рис. 4.2.2 Динамика средней вирусной нагрузки в группах (CIN I-II)
[И.О. Боровиков, И.И. Куценко, 2016]

Таким образом, оценка сравнительной эффективности лечения CIN I-II по уменьшению ПЦР-негативации ВПЧ ВКР и динамике вирусной нагрузки выявило для CIN I в среднем в 2,5 раза большую эффективность терапии препаратом рекомбинантного IL-2. Для CIN II эффективность рекомбинантного IL-2 в комплексе с деструкцией очагов поражения была в 1,3 раза (по критериям ПЦР-негативации ВПЧ) и в 8,3 раза выше (по критериям уменьшения вирусной нагрузки) (Рис. 4.2.2)

ПЦР-обнаружение онкобелка E7 в динамике выявило следующую картину в группах больных CIN I (VI-VII): в VI группе выявила через 1 месяц после окончания терапии уменьшение E7 в среднем на 20,85%, в последующем содержание E7 в этой группе имела некоторую тенденцию к увеличению (на 4,2% через 6 месяцев и еще на 6,6% – через 1 год) (т.е. клини-

ческая годовая эффективность составила $13,2 \pm 3,1\%$ ($p < 0,05$). В VII группе через 1 месяц среднее количество E7 уменьшилось на 30,85%, а при годовом мониторинге данный показатель остался неизменным (клиническая годовая эффективность – $31,25 \pm 1,5\%$, т.е. в 2,4 раза больше, чем в VI группе) ($p < 0,05$). В группах больных CIN II (VIII-IX) до начала терапии E7 выявлялся в среднем в $83,4 \pm 0,2\%$: через 1 месяц после окончания терапии в VIII группе зафиксировано уменьшение E7 в среднем на 68,2%, в последующем содержание онкобелка E7 составило: 16,9% через 6 месяцев и 22,1% – через 1 год): клиническая годовая эффективность – $61,5 \pm 4,2\%$ ($p < 0,05$). В IX группе клиническая годовая эффективность составила $80,4 \pm 1,8\%$, т.е. в 1,3 раза больше, чем в VIII группе ($p < 0,05$). Анализ динамики онкобелка E7 в сочетании с коэкспрессией биомаркеров p16ink4D и Ki-67 и низкого коэффициента 2-ONE1/16α-ONE1 (менее 1,5) выявил заметные отличия в группах: коэкспрессия биомаркеров p16ink4D и Ki-67 в VI группе уменьшилась в среднем в $2,2 \pm 0,25$ раза (с 13,75 до 6,25% – p16ink4D; с 11,25 до 5,0% – Ki-67), затем в течение годового мониторинга она несколько увеличилась (на 2,5% – p16ink4D и 3,75% – Ki-67). В VII группе через 1 месяц данные биомаркеры не были обнаружены ни у одной женщины, в течение годового мониторинга их количество уменьшилось в среднем в $11,0 \pm 1,0$ раз (с 15,0 до 1,25% – p16ink4D; с 12,5 до 1,25% – Ki-67). Коэффициент 2-ONE1/16α-ONE1 менее 1,5 VI группе в течение годового мониторинга тестировался в среднем в $26,7 \pm 5,2\%$ (уменьшился в среднем 2,7 раза), в VII группе – в $11,7 \pm 2,5\%$ случаев (уменьшился в среднем 5,7 раза) ($p = 0,05$). В VIII группе в 1 месяц наблюдения коэкспрессия p16ink4D и Ki-67 уменьшилась в среднем в $19,2 \pm 8,5$ раза (с 47,7 до 4,6% – p16ink4D; с 43,1 до 1,5% – Ki-67), затем в течение годового мониторинга она практически не изменилась (на 5,5% – p16ink4D и 3,2% – Ki-67). В IX группе в течение годового мониторинга данные биомарке-

ры не были обнаружены ни у одной женщины. Коэффициент 2-ONE1/16α-ONE1 менее 1,5 в VIII группе в течение годового мониторинга определялся в среднем в $29,2 \pm 3,15\%$ (уменьшился в 2,4 раза), в IX группе на этих сроках – в $11,7 \pm 3,2\%$ случаев (уменьшился в среднем 7,1 раза) ($p < 0,05$). Таким образом, изучение сравнительной эффективности лечения CIN I-II по динамике изменения онкобелка E7, гиперэкспрессии p16ink4α, Ki67 и 2-ONE1/16α-ONE1 выявило для CIN I в 3,2, а для CIN II в 3,4 раза большую эффективность цитокинотерапии препаратом rIL-2.

При анализе состояния микробиоценоза на фоне терапии у наших пациенток выявлено, что в VI группе общая инфекционная нагрузка через 6 месяцев составила 13,75% от исходного уровня, а через 12 месяцев – 17,5%, причем у большинства женщин обнаружены те же микроорганизмы, что и до лечения (медиана годовой инфекционной нагрузки составила 15,6), в VII группе на данных сроках общая инфекционная нагрузка составила соответственно 6,25% и 8,75% от исходного уровня (медиана – 7,5), т.е. в 2 раза меньше. В группах с CIN II была зарегистрирована та же динамика инфекционной общей нагрузки: VIII группа медиана – 22,65; IX группа – 9,1 (средняя разница эффективности составила 2,5 раза). Состояние вагинальной микрофлоры по унифицированной схеме Херлена за 12 месяцев мониторинга выявило количество мазков с определением «дисбиоз» в VI группе в среднем $9,4 \pm 2,25\%$, а в VII группе – $5,6 \pm 1,5\%$ (т.е. в 1,7 раза меньше ($p < 0,01$), в VIII и IX группах «дисбиоз» зарегистрирован в $10,75 \pm 2,5\%$ и $4,6 \pm 1,5\%$ соответственно (т.е. в 2,3 раза реже) ($p < 0,05$). Оценка по методу Ньюджента показала, что признакам бактериального вагиноза (7–10 баллов) соответствовало в среднем $35,9 \pm 0,4\%$ больных CIN I-II ($p < 0,01$). Через 6 месяцев в VI группе этот показатель уменьшился на 30,0%, а еще через 6 месяцев возрос на 1,25% (годовая медиана составила $4,4 \pm 1,25\%$), в VII группе че-

рез 6 месяцев количество пациенток с оценкой 7-10 баллов по Ньюдженту не наблюдалось, на двенадцатимесячном сроке их было 3,75%. В VIII и IX группах за 6 месяцев количество женщин с признаками бактериального вагиноза снизилось на 33,8% в VIII и на 33,9% в IX группе, за 12 месяцев таких пациентов группах оказалось равное количество – 4,6%. По результатам исследования влажной микрофлоры методом ПЦР через 12 месяцев после лечения количество вагинальных дисбиозов (умеренных и выраженных) снизилось до $10,3 \pm 3,2\%$. При этом в VI и VIII группах среднее снижение за 12 месяцев наблюдения составило $12,3 \pm 2,4\%$, а в VII и IX группах – $8,3 \pm 2,25\%$ (т.е. в 1,5 раза больше).

При динамической оценке клинической картины специфического вульвовагинита и цервицита в исследуемых группах с балльной оценкой каждого из мониторируемых объективных и субъективных показателей на месячном сроке наблюдения в обеих группах с CIN I отмечено снижение суммы баллов, но, если в VI группе, данный показатель снизился в 3,6 раза, то в VII группе – в 7,5 раза. Через 6 месяцев отмечено возрастание клинических признаков в VI группе (до $2,11 \pm 0,22$ балла, т.е. в 1,5 раза повысилось по сравнению с первым месяцем наблюдения) и в 1,1 раза в VII группе ($0,74 \pm 0,07$ балла) ($P > 0,05$). Исходная суммарная субъективно-объективная оценка у больных CIN II составляла $9,9 \pm 0,54$ баллов, через месяц она уменьшилась на 7,9 баллов в VIII и на 8,38 баллов в IX группе. При этом в ходе годичного мониторинга обнаружено, что возвращение прежней симптоматики по сумме баллов в 2,5 раза чаще ($2,36 \pm 0,19$ против $0,83 \pm 0,11$ баллов соответственно) происходило в VIII группе.

Таким образом, в проведенном клинико-микробиологическом, цитобиохимическом и иммунологическом исследовании пациенток с CIN I-II, показано, что предлагаемый метод лечения с использованием rIL-2 (при CIN II в сочетании с ради-

оволновой аблацией очагов поражения на шейке матки), является более эффективным в отношении ранней и поздней (6 и 12 месяцев) санации, а также имеет более высокую клиническую эффективность (на $23,1 \pm 3,7\%$ – по критериям «полного клинического выздоровления» и на $18,9 \pm 2,8\%$ – по критериям «клинического улучшения»), заключающуюся в более полном исчезновении проявлений заболевания и создании условий для повышения местной резистентности к заражению, уменьшении количества манифестных форм заболевания, а также активации иммунных и оксидативных механизмов саногенеза.

Практические рекомендации

1. Необходимо активное внедрение первичной (пропаганда здорового образа жизни, отказ от курения, ВПЧ-вакцинация) и вторичной (цервикальный и ВПЧ-скрининг, выделение групп риска, профилактическая терапия пациентов с латентными формами ПВИ) профилактики ВПЧ-ассоциированных поражений шейки матки. В группах риска по ВПЧ-инфицированию (проживание в районах с показателем заболеваемости ассоциированных с ВПЧ выше среднего, наличием нескольких половых партнеров, ранним половым дебютом, наличием ИППП, бактериальным вагинозом и др.) обязательное ежегодное проведение вирусологического и цитологического обследования.

2. Пациенток с латентным носительством ВПЧ ВКР с диагностическим коэффициентом риска по развитию CIN выше +19 бит (95% риска перехода в CIN, рассчитанных по предлагаемой таблице прогностических признаков) или положительным тестом на онкопротеин E7 и p16ink4D, рекомендуется назначение топической профилактической терапии препаратом, содержащим глицирризиновую и липотейхоевую кислоты – «Кольпоцид CrystalMatrix-FS» гель вагинальный (1 раз в сутки 10 дней каж-

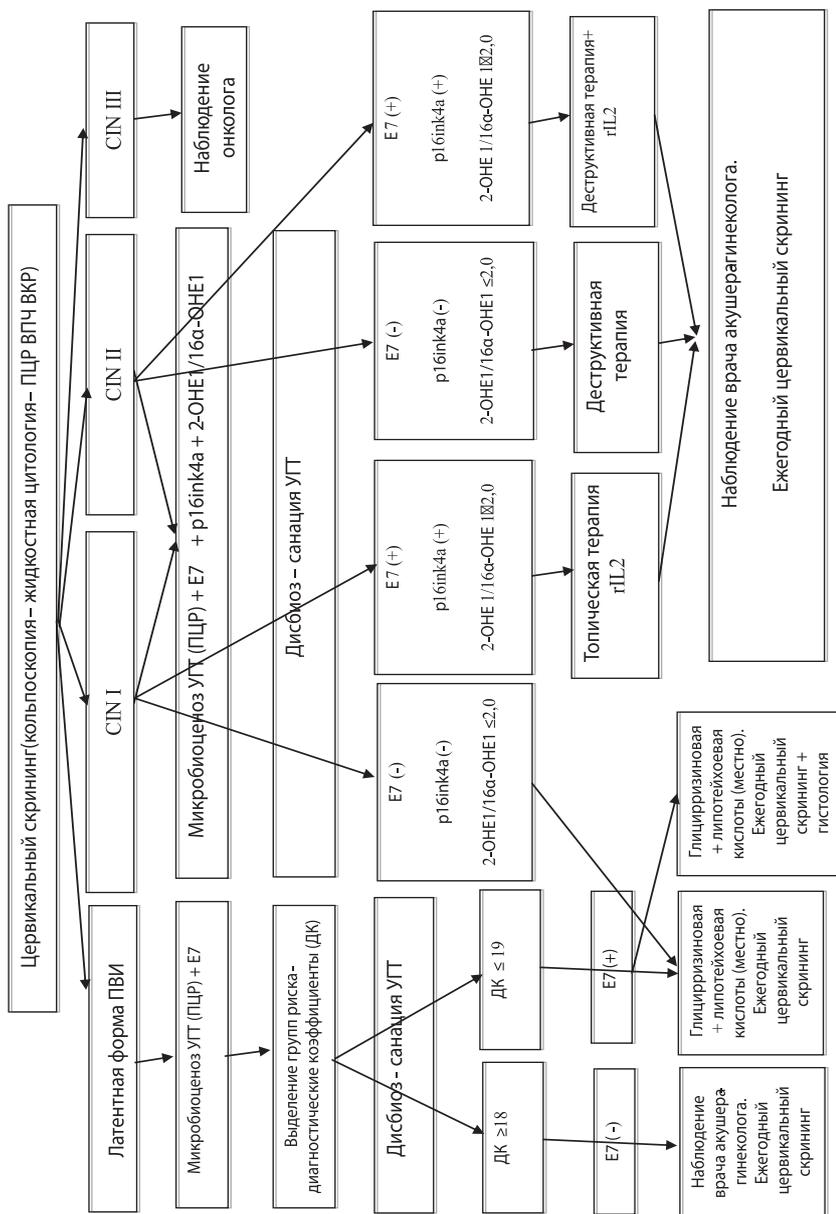
дые 6 месяцев) с обязательным ежегодным контролем вирусной нагрузки ВПЧ ВКР, цитологическим исследованием и кольпоскопией.

3. У больных с ВПЧ-ассоциированными CIN I-II (после санации урогенитального тракта с учетом этиологического фактора и контролем излеченности), целесообразно проведение терапии препаратом рекомбинантного интерлейкина-2 (1,0 мг (1000000 ЕД) п/к в 2 точки в переднюю брюшную стенку на 3 см медиальнее spina iliaca anterior superior) по 0,5 мл трижды с интервалом 72 часа. При CIN II целесообразно совместно с топической иммуномодулирующей терапией провести деструктивное лечение шейки матки.

4. Критериями эффективности терапии следует считать, помимо ВПЧ-типирования с контролем вирусной нагрузки, кольпоскопии и цитологии, коэкспрессию онкобелка E7 и p16ink4D.

5. Алгоритм менеджмента латентных форм папилломавирусной инфекции и цервикальных интраэпителиальных неоплазий:

Комплексный лабораторный анализ факторов, способствующих неопластическим процессам в шейке матки, позволил разработать алгоритм ведения данной патологии. Диагностика, направленная на прогнозирование развития цервикальной неоплазии, должна основываться на комплексном цервикальном скрининге, включающем проведение расширенной кольпоскопии, жидкостной цитологии и ПЦР ВПЧ ВКР с тестированием вирусной нагрузки, а при выявлении CIN – внедрение в диагностику определение молекулярных биомаркеров (коэкспрессия онкобелка E7 и p16ink4D) позволит установить степень угрозы и принять правильное клиническое решение (схема 1).



Список опубликованной литературы:

1. Боровиков И.О. Дифференцированный подход к профилактике и лечению ассоциированных с вирусом папилломы человека цервикальных интраэпителиальных неоплазий. / И.О. Боровиков // Автореферат дисс.... доктора мед. наук. – Волгоград. – 2016. – С. 46.
2. Селезнева Е.Э. Клинико-иммунологические аспекты и комплексная терапия рецидивирующих ВПЧ-ассоциированных генитальных кондилом в гинекологии. / Е.Э. Селезнева // Автореферат дисс.... канд. мед. наук. – Ростов-на-Дону. – 2009. – С. 21.
3. Никогда Ю.В. Коррекция иммунных и оксидативных дисфункций в комплексном лечении ВПЧ-ассоциированных цервикальных интраэпителиальных неоплазий легкой степени. / Ю.В. Никогда // Автореферат дисс.... канд. мед. наук. – Волгоград. – 2011. – С. 21.
4. Боровиков И.О. Интерферонотерапия в комплексном лечении рецидивирующих ВПЧ-ассоциированных цервикальных интраэпителиальных неоплазий. / И.О. Боровиков, Е.И. Назаренко, Л.А. Холина // Современные проблемы науки и образования. – 2008. – 11. – С. 163–168.
5. Боровиков И.О., Назаренко Е.И. Иммуноterapia при заболеваниях гениталий, ассоциированных с вирусом папилломы человека у женщин. / И.О. Боровиков, Е.И. Назаренко // Вестник уральской медицинской академической науки. – 2006. – 3(6). – С. 25–27.
6. Боровиков И.О. Иммуномодулирующая терапия в комплексном лечении женщин с цервикальной интраэпителиальной неоплазией, ассоциированной с папилломавирусной инфекцией. / И.О. Боровиков, И.И. Куценко, Е.Э. Селезнева // Кубанский научный медицинский вестник. – 2009. – 4. – С. 109–116.
7. Borovikov I.O. Features of local immunity the cervical zone at women with HPV-associated cervical intraepithelial neoplasia. / I.O. Borovikov, I.I. Kutcenko, E.I. Nazarenko, [et al.] // Кубанский научный медицинский вестник. – 2010. – 3. – С. 31–35.
8. Боровиков И.О., Боровикова О.И. Социально-медицинские аспекты профилактики рака шейки матки среди молодежи Краснодарского края. / И.О. Боровиков, О.И. Боровикова // Современные проблемы науки и образования. – 2012. – 6. – URL: online.rae.ru>1298.
9. Боровиков И.О. Оценка осведомленности населения Краснодарского края по проблеме рака шейки матки. / И.О. Боровиков, О.И. Бо-

ровикова, И.И. Куценко // Современные проблемы науки и образования. – 2012. – 6. – URL: online.rae.ru/pdf/1300.

10. Боровиков И.О. Особенности цитобиохимических и оксидативных процессов слизистой шейки матки при легкой степени цервикальной интраэпителиальной неоплазии. / И.О. Боровиков, Е.И. Назаренко // Современные проблемы науки и образования (электронный журнал). – 2013. – 6. – URL: www.science-education.ru/113-11414.

11. Боровиков И.О., Холина Л.А. Комплексная терапия рецидивирующего генитального герпеса у женщин. / И.О. Боровиков, Л.А. Холина // Вестник Российского университета дружбы народов. Медицина. – 2012. – 5. – С. 334–342.

12. Боровиков И.О. Прегравидарная подготовка пациенток с рецидивирующим генитальным кондиломатозом. / И.О. Боровиков, Е.И. Назаренко, Л.А. Холина // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2012. – 2(26). – С. 30–33 (издание SCORPUS).

13. Боровиков И.О. Полиморфизм генов про- и противовоспалительных цитокинов периферической крови LSIL. / И.О. Боровиков, Л.А. Холина, В.А. Авакимян // Современные проблемы науки и образования (электронный журнал). – 2015. – 5. – URL: www.science-education.ru/128-21646.

14. Боровиков И.О. Преконцепционная подготовка пациенток с рецидивирующим генитальным герпесом. / И.О. Боровиков, Л.А. Холина, В.П. Булгакова, В.А. Авакимян // Современные проблемы науки и образования (электронный журнал). – 2016. – 3; URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=24623>.

15. Боровиков И.О., Куценко И.И. Рецидивирующий генитальный герпес (особенности предгравидарной подготовки). / И.О. Боровиков, И.И. Куценко // Акушерство и гинекология. – 2016. – 7. – С. 88–92.

16. Сравнительный анализ вирусологического исследования и определения маркеров пролиферации у пациенток с латентными формами папилломавирусной инфекции и цервикальным интраэпителиальным поражением легкой степени. / И.О. Боровиков, Л.А. Холина, Е.И. Кравцова [и др.] // Современные проблемы науки и образования. 2016;6. URL: <https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=25926>.

17. Боровиков И.О. Место аммония глицирризината в лечении и профилактике ВПЧ-ассоциированных поражений шейки матки. /

И.О. Боровиков, И.И. Куценко, Е.И. Кравцова, В.П. Булгакова // Медицинский совет. Акушерство и гинекология. – 2017. – 2. С. 116–121.

18. Боровиков И.О. Приобретенные дисфункциональные нарушения иммунной системы (этиология, классификация, диагностика, иммуномодуляция) / О.В. Боровиков // LAP LAMBERT Academic Publishing GmbH & Co, Germany. ISBN 978-3-659-13277-3. – 2012. – 185 с.

19. Боровиков И.О. Современные методы диагностики папилломавирусной инфекции. / И.О. Боровиков, И.И. Куценко, Л.А. Холина // Врач и аптека XXI века. – 2006. – 6. С. 10–12

20. Боровиков И.О., Куценко И.И. Новые подходы к комплексной терапии папилломавирусной инфекции у женщин. / И.О. Боровиков, И.И. Куценко // Врач и аптека XXI века. 2006. – 4. – С. 24–25.

21. Боровиков И.О., Куценко И.И. Особенности вагинального микробиоценоза при цервикальной интраэпителиальной неоплазии. / И.О. Боровиков, И.И. Куценко // PROtest: гинекология. 2015. – 2. – С. 58–62.

22. Боровиков И.О. Изменение цитобиохимических процессов при ВПЧ-ассоциированном поражении шейки матки. / И.О. Боровиков, Л.А. Холина, С.К. Тхатль, В.А. Авакимян // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2015. – 12(10). – С. 1785–1788.

23. Боровиков И.О. Лечение и профилактика рецидивов папилломавирусной инфекции у женщин. / И.О. Боровиков, И.И. Куценко, В.А. Закиева, Е.Э. Селезнева // Успехи современного естествознания. – 2006. – 5. – С. 51–52.

24. Боровиков И.О. Прегравидарная подготовка женщин с заболеваниями гениталий, ассоциированными с вирусом папилломы человека. / И.О. Боровиков, И.И. Куценко, Е.И. Назаренко, Л.А. Холина // Семинар «Инфекция в акушерстве и перинатологии». – 2007. – С. 39.

25. Комплексная терапия заболеваний гениталий, ассоциированных с вирусом папилломы человека у женщин. / И.О. Боровиков, И.И. Куценко, Е.И. Назаренко [и др.] // Материалы I регионального научного форума «Мать и дитя». Казань. – 2007. – С. 206–207.

26. Боровиков И.О. Интерферонотерапия в комплексном лечении рецидивирующих аногенитальных кондилом у женщин. / И.О. Боровиков, И.И. Куценко, Е.Э. Селезнева, М.Р. Щербань // R.J. Immunology. – 2007. – 9(4). – С. 123.

27. Изменения местного иммунитета при рецидивирующей папилломавирусной инфекции у женщин. / И.О. Боровиков, И.И. Куценко, Е.И. Назаренко, [и др.] // Материалы IX Российского форума «Мать и дитя». – 2007. – С. 337.

28. Боровиков И.О. Интерлейкин-1 β в терапии женщин, больных рецидивирующими генитальными кондиломами. / И.О. Боровиков, А.А. Авакимян, Л.А. Холина // Успехи современного естествознания. – 2008. – 7. – С. 31–32.

29. Боровиков И.О. Применение интерлейкина-1 β (Беталейкина) в терапии папилломавирусной инфекции гениталий у женщин. / И.О. Боровиков, И.И. Куценко, Е.И. Назаренко, Е.Э. Селезнева // Материалы IV Съезда акушеров-гинекологов России. – 2008. – С. 316–317.

30. Боровиков И.О. Особенности местного иммунитета цервиковагинальной зоны у больных цервикальной интраэпителиальной неоплазией. / И.О. Боровиков, И.И. Куценко, Е.И. Назаренко, Л.А. Холина // Современные проблемы науки и образования. – 2008. – 1. – С. 19–20.

31. Боровиков И.О. Цитокиноterapia в лечении папилломавирусной инфекции гениталий у женщин. / И.О. Боровиков, И.И. Куценко, Л.А. Холина, Е.Э. Селезнева // Современные проблемы науки и образования. – 2008. – 11. – С. 158–160.

32. Боровиков И.О., Куценко И.И. Цервикальная интраэпителиальная неоплазия (особенности локального иммунитета). / И.О. Боровиков, И.И. Куценко // Материалы IV регионального научного форума «Мать и дитя». – 2009. – С. 39–40.

33. Боровиков И.О., Сочинская О.В. Особенности местного иммунитета цервиковагинальной зоны у женщин с ВПЧ-ассоциированной цервикальной интраэпителиальной неоплазией / И.О. Боровиков, О.В. Сочинская // Современные проблемы науки и образования. – 2009. – 6. – С. 27.

34. Боровиков И.О., Назаренко Е.И. Окислительные процессы в слизистой шейки матки при цервикальной интраэпителиальной неоплазии. / Боровиков И.О., Назаренко Е.И. // Материалы XI всероссийского научного форума «Мать и дитя». – 2010. – С. 318–319.

35. Боровиков И.О., Холина Л.А. Локальный иммунитет в зависимости от тяжести плоскоклеточного интраэпителиального поражения шейки матки. / И.О. Боровиков, Л.А. Холина // Материалы XI всероссийского научного форума «Мать и дитя». – 2010. – С. 319–320.

36. Боровиков И.О., Холина Л.А. Коррекция нарушений ферментных систем макрофагов слизистой шейки матки у больных ВПЧ-ассоциированными цервикальными интраэпителиальными поражениями. / И.О. Боровиков, Л.А. Холина // Материалы V регионального научного форума «Мать и дитя». – 2011. – С. 186–187.

37. Боровиков И.О., Боровикова О.И. Оценка распространенности ВПЧ-поражений шейки матки на территории Краснодарского края методом картографирования. / И.О. Боровиков, О.И. Боровикова // Современные проблемы науки и образования. — 2012. — 6.- С. 21

38. Боровиков И.О. Состояние микробиоценоза цервикальной зоны при низкой степени ВПЧ-ассоциированного цервикального интраэпителиального поражения (LSIL). / И.О. Боровиков, А.В. Дубинина, Л.А. Холина // Материалы VII регионального научного форума «Мать и дитя». – 2014. – С. 184–185.

39. Боровиков И.О. Цитокиновый статус цервикальной зоны при ВПЧ-ассоциированном цервикальном интраэпителиальном поражении низкой степени (LSIL). / И.О. Боровиков, И.И. Куценко, Л.А. Холина, Ю.В. Никогда // Материалы XV всероссийского научного форума «Мать и дитя». – 2014. – С. 242–243.

40. Боровиков И.О., Селезнева Е.Э. Вагинальный гомеостаз при ВПЧ-ассоциированном цервикальном интраэпителиальном поражении. / И.О. Боровиков, Е.Э. Селезнева // Материалы VIII регионального научного форума «Мать и дитя». – 2015. – С. 84–85.

41. Боровиков И.О. Полиморфизм генов цитокинов периферической крови при бессимптомном ВПЧ-носителстве и LSIL. / И.О. Боровиков // Исследования и практика в медицине. – 2016. – 2. – С. 50–51.

42. Боровиков И.О. Бессимптомное ВПЧ-носителство и легкая степень цервикального поражения (особенности полиморфизма генов цитокинов). / И.О. Боровиков, Л.А. Холина, Е.И. Назаренко // Материалы IX регионального научного форума «Мать и дитя». – 2016. – С. 82–83.

43. Боровиков И.О. Место аммония глицирризината в лечении и профилактике ВПЧ-ассоциированных поражений шейки матки. / И.О. Боровиков, И.И. Куценко, Е.И. Кравцова, В.П. Булгакова // Медицинский совет. Акушерство и гинекология. – 2017. – 2. – С. 116–121.

44. Боровиков И.О. Профилактика неопластических процессов в шейке матки при латентных формах папилломавирусной инфекции. /

И.О. Боровиков, И.И. Куценко, Х.И. Горринг // Исследования и практика в медицине. – 2017. – 2. – С. 32.

45. *Боровиков И.О.* Опыт применения иммуномодулирующего препарата в терапии папилломавирусной инфекции гениталий у женщин / И.О. Боровиков, И.И. Куценко, Х.И. Горринг // *Акушерство и гинекология.* – 2018. – 3. – С. 122–128.

46. *Боровиков И.О.* Коррекция нарушений цитобиохимических процессов в слизистой шейки матки при цервикальной интраэпителиальной неоплазии./ И.О. Боровиков, Е.Э. Герасименко, Х.И. Горринг // *РМЖ. «Мать и Дитя».* – 2018. – 1(2). – С. 108–112.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В данном комплексном исследовании различной гинекологической патологии инфекционного и неинфекционного характера в большинстве случаев выявлены нарушения общего и, в особенности, локального гомеостаза, в основном связанного с дисбалансом на уровне иммунной системы, которая играет наиболее значимую роль в прогрессировании и хронизации вышеперечисленных в этой монографии заболеваний.

Выявленный характер нарушений иммунитета при различной гинекологической патологии и проведенные клинические исследования определили наибольшую, патогенетически обоснованную, клиническую, микробиологическую и иммунологическую эффективность цитокинотерапии с использованием рекомбинантного человеческого интерлейкина-2 (rIL-2) – «Ронколейкина®» в комплексе с современной традиционной терапией.

Одним из дискуссионных моментов в лечении рекомбинантным интерлейкином-2 является его путь введения. В данной монографии показано несколько методов введения «Ронколейкина®», (интрацервикально, в подслизистую влагиалища, внутривенно, подкожно). Это было патогенетически обусловлено наличием homing-эффекта IL-2 и высокой скоростью распада рекомбинантной формы человеческого рекомбинантного IL-2. В настоящий момент в Регистре лекарственных веществ для «Ронколейкина®» существует только 2 пути введе-

ния – подкожный и внутривенный и последние научные исследования проводились согласно рекомендациям РЛС.

В отдельных случаях в процессе введения Ронколейкина® отмечено появление кратковременного озноба и повышение температуры тела, что купировалось однократным приемом нестероидных противовоспалительных препаратов и не являлось основанием для прерывания введения препарата, а также курса лечения. При подкожном введении препарата редко отмечались местные реакции – болезненность, уплотнение, покраснение в месте инъекции, которые не ухудшали качество жизни пациента и купировались самостоятельно.

Представленные результаты исследований и наш последующий клинический опыт показали, что комплексная терапия с использованием направленного иммуномодулирующего эффекта рекомбинантного интерлейкина-2 (Ронколейкин®) в клинической гинекологической практике открывает перспективы повышения эффективности лечения ряда заболеваний женской репродуктивной системы, способствует профилактике онкологических заболеваний шейки матки, способствует восстановлению фертильности и улучшает качество жизни женщины.

Список использованной литературы

1. *Адамян Л.В.* Сочетанные доброкачественные опухоли и гиперпластические процессы матки. Клинические рекомендации по ведению больных / Л. В. Адамян. – М.: – 2015. – 92 с.
2. Аденомиоз как самостоятельное заболевание (обзор литературы) / В.А. Линде, М.В. Резник, В.А. Тарасенкова, Д.А. Собакина // Акушерство и гинекология Санкт-Петербурга. – 2018. – № 3-4. – С. 70–74.
3. Анализ распространенности и вирусной нагрузки различных типов вируса папилломы человека в регионах Российской Федерации. / А.Е. Донников, М.И. Маркелов, Т.Ю. Пестрикова, [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2019; – № 4: – С. 39–47. <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2019.4.39-47>.
4. *Арутюнян А.Ф.* Современные аспекты патогенетически обоснованной терапии аденомиоза / А.Ф. Арутюнян, С.Н. Гайдуков, В.Н., Кустаров // Педиатр. – 2016. – Т. 7. № 3. – С. 92–97.
5. *Баринова А.Н.* Эффективность и переносимость однокурсовой терапии бактериального вагиноза, ассоцииро-

- ванного с микоплазменной инфекцией. / А.Н. Барина, К.И. Разнатовский // Акушерство и гинекология. – 2012. – № 5. – С. 83–87.
6. *Бахтияров К.Р.* Вирус папилломы человека – современный взгляд на проблему / К.Р. Бахтияров, А.С. Щукина // Журнал научных статей Здоровье и образование в XXI веке. – 2017. – Т. 19. № 12. – С. 37–42.
 7. *Бережная М.К.* Частота обнаружения ВПЧ (вируса папилломы человека) у женщин в динамике наблюдения (2006–2014) / М.К. Бережная // Бюллетень Северного государственного медицинского университета. – 2016. – № 1 (36). – С. 212–213.
 8. *Бурлев В.А.* Нейроангиогенез в эндометрии у женщин с эндометриозом и хронической тазовой болью: высокая экспрессия вазоактивного интестинального пептида / В.А. Бурлев, Н.А. Ильясова // Проблемы репродукции. – 2017. – Т. 23. № 4. – С. 87–97.
 9. *Бурлев В.А.* Нейрогенное воспаление: нейропептиды и синтазы оксида азота у больных с эндометриозом и тазовой болью. / В.А. Бурлев, Н.А. Ильясова // Проблемы репродукции. – 2019 – 25(6) – С. 67–77. <https://doi.org/10.17116/repro20192506167>
 10. *Бурлев В.А.* Роль нейроангиогенеза эктопического и эутопического эндометрия в формировании боли у больных с эндометриозом / В.А. Бурлев, Н.А. Ильясова // Проблемы репродукции. – 2017. – Т. 23. № 6. – С. 71–82.
 11. *Виноградова О.П.* Апоптоз как часть иммунного ответа организма при патологиях шейки матки, ассоциированных с вирусом папилломы человека / О.П. Виноградова, О.И. Артемова // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2019. – № 3 (51). – С. 82–92.
 12. *Гаджиева К.А.* Вирус папилломы человека как основной фактор риска развития рака шейки матки (обзор литературы) / К.А. Гаджиева, К.А. Алиева // Spirit Time. – 2019. – № 1 (13). – С. 6–9.
 13. *Гайдуков С.Н.* Особенности иммунологического статуса у пациенток с аденомиозом / С.Н. Гайдуков, А.Ф. Арутюнян, Е.В. Костюшов // Журнал научных статей Здоровье и образование в XXI веке. – 2016. – Т. 18. № 4. – С. 9–14.
 14. Гиперпластические процессы эндометрия у женщин перименопаузального возраста: клинические аспекты проблемы / Д.В. Бабурин, А.Л. Унанян, И.С. Сидорова, Е.А. Кудрина [и др.] // Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева. – 2017. – Т. 4. № 4. – С. 201–207.
 15. Гиперпластические процессы эндометрия: вопросы патогенетической терапии / А.Л. Унанян, И.С. Сидорова, Д.В. Бабурин, Ю.М. Коссович // Гинекология. – 2013. – Т. 15. – № 5. С. 32–35.
 16. *Гражданкина Л.Д.* Лабораторная диагностика вируса папилломы человека / Л.Д. Гражданкина // Известия Российской Военно-медицинской академии. – 2018. – Т. 37. № 1 S1. – С. 167–169.
 17. Гранулематозное воспаление при микоплазменной и хламидийной инфекциях / В.А. Цинзерлинг, А.А. Старшинова, В.Е. Карев, [и др.] // Журнал инфектологии. – 2015. – Т. 7. № 4. – С. 5–9.
 18. *Давыдов А.И.* Аденомиоз: новый взгляд на старую проблему / А.И. Давыдов, В.М. Пашков, М.Н. Шахламова // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2016. – Т. 15. № 2. – С. 59–66.
 19. *Давыдов А.И.* Комплексное решение терапии патологии шейки матки, ассоциированной с вирусом папилломы человека / А.И. Давыдов, М.Н. Шахламова, А.Э. Тер-

- Овакимян // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2018. – Т. 17. № 2. – С. 27–32.
20. Диагностическая и прогностическая значимость оценки пролиферативной активности клеточных популяций эндометрия при гиперпластических и неопластических процессах / Е.В. Махина, А.К. Пичигина, Е.В. Колдышева, [и др.] // Фундаментальные исследования. – 2014. – № 10–2. – С. 420–427.
21. Дикке Г.Б. Полимикробные ассоциации в этиологии воспалительных заболеваний половых органов у женщин / Г.Б. Дикке // Акушерство и гинекология. – 2017. – № 6. – С. 151–158.
22. Дисменорея, эндометриоз, аденомиоз: кликопатогенетические взаимоотношения / А.Л. Унанян, И.С. Сидорова, А.Д. Никонец, [и др.] // Гинекология. – 2018. – Т. 20. № 1. – С. 9–15.
23. Длительное применение диеногеста для лечения эндометриоза / О.Б. Калинин, Ю.В. Тезиков, И.С. Липатов, О.Р. Аравина, [и др.] // Аспирантский вестник Поволжья – 2017. – № 1-2. – С. 18–23.
24. Дмитрян Ю.Э. Эндометриоз как причина бесплодия / Ю.Э. Дмитрян, Б.Р. Бекова // Молодой ученый. – 2017. – № 14–2 (148). – С. 13–16.
25. Доброхотова Ю.Э. Кандидозный вульвовагинит: состояние изученности проблемы / Ю.Э. Доброхотова, Е.И. Боровкова, К.Р. Бондаренко // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2017. – Т. 17. № 3. – С. 108–111.
26. Дудова К.А. Оценка информированности населения о вирусе папилломы человека (ВПЧ) / К.А. Дудова // Forcipe. – 2019. – Т. 2. № 3. – С. 664–665.
27. Загртдинова Р.М. Динамика клинико-иммунологических, кольпоскопических, цитологических показателей у пациенток с урогенитальной микоплазменной инфекцией / Р.М. Загртдинова, А.Л. Боголюбская // Практическая медицина. – 2013. – № 1–4 (73). – С. 46–47.
28. Зайнетдинова Л.Ф. Клинико-anamnestические особенности у женщин с наружным генитальным эндометриозом / Л.Ф. Зайнетдинова, Л.Ф. Телешева, Т.Н. Шамаева, А.В. Коряшкина // Человек. Спорт. Медицина. – 2017. – Т. 17. № 2. – С. 52–61.
29. Иммунные нарушения на системном и местном уровне у пациенток с аденомиозом / Н.В. Незнамова, О.Ю. Иванова, А.А. Конопля, [и др.] // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2015. – № 2. – С. 24–28.
30. Иммунореабилитация при аденомиозе / А.Н. Мальцева, А.А. Конопля, Н.В. Незнамова, [и др.] // Аллергология и иммунология. – 2016. – Т. 17. – № 1. – С. 48.
31. Кедрова А.Г. Местные иммуносупрессорные повреждения при персистенции вируса папилломы человека / А.Г. Кедрова // РМЖ. «Мать и дитя». – 2017. – Т. 25. № 26. – С. 1971–1976.
32. Кетлинский С.А. Цитокины // А.С. Кетлинский, А.С. Симбирцев – СПб.: ООО «Издательство Фолиант», 2008. – 552 с.
33. Клинико-anamnestические факторы риска и иммунологические маркеры наружного генитального эндометриоза / В.О. Червов, Н.В. Артымук, Л.Н. Данилова, Е.Г. Поленок // Доктор.Ру. – 2019. – № 4 (159). – С. 28–30.
34. Клинико-патогенетические особенности гиперпластических процессов эндометрия у женщин перименопаузального возраста. / А.Л. Унанян, И.С. Сидорова, Е.А. Коган, Д.В. Бабурин // Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение. – 2018. – Т. 2. № 1–1. – С. 67–71.
35. Комбинированное лечение пациенток с эндометриозом и бесплодием с применением агонистов гонадотропин-

- рилизинг-гормона и диеногеста / Н.В. Артымук, Л.Н. Данилова, В.О. Червов, [и др.] // Проблемы репродукции. – 2016. – Т. 22. № 5. – С. 93–97.
36. Коррекция нарушений врожденного иммунитета при аденомиозе использованием в стандартном лечении сочетания иммуномодулятора и антиоксиданта / Н.В. Незнамова, О.Ю. Иванова, А.Н. Мальцева, [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 5. – С. 96.
 37. Красиков Н.В., Филяева Ю.А., Тотчиев Г.Ф. Микробиоценоз влагалища: клинические аспекты, пути коррекции и профилактика нарушений / Н.В. Красиков, Ю.А. Филяева, Г.Ф. Тотчиев // Акушерство и гинекология. – 2016. – № 11. – С. 57–63.
 38. Кузнецова И.В. Диагностика и терапия смешанных и рецидивирующих вульвовагинальных инфекций / И.В. Кузнецова // Медицинский алфавит. – 2019. – Т. 3. № 25 (400). – С. 29–36.
 39. Кузьмин В.Н. Основные принципы современной антибиотикотерапии микоплазменной инфекции у женщин / В.Н. Кузьмин, М.И. Гусейнзаде // Фарматека. – 2013. – № 12 (256). – С. 54–59.
 40. Кузьо И.А. Иммуногистохимическая характеристика процессов пролиферации и апоптоза в простой гиперплазии эндометрия и гиперпластических эндометриальных полипах / И.А. Кузьо, А.В. Евсеев, М.М. Баударбекова // Вестник Российского государственного медицинского университета. – 2015. – № 2. – С. 20–21.
 41. Лысенко О.В. Профилактика рецидивов гиперпластических процессов эндометрия и реабилитация пациенток репродуктивного возраста, перенесших гиперпластический процесс эндометрия / О.В. Лысенко, Т.А. Рождественская // Охрана материнства и детства. – 2015. – № 2 (26). – С. 75–78.
 42. Лысенко О.В. Фактор роста эндотелия сосудов при гиперпластических процессах, полипах, раке эндометрия в различные возрастные периоды / О.В. Лысенко // Проблемы репродукции. – 2014. – Т. 20. № 4. – С. 15–20.
 43. Мейл Д. Иммунология / Д. Мейл, Дж. Бростофф, Д.Б. Рот, А. Ройтт / Пер. с англ. – М.: Логосфера, 2007. – 568 с.
 44. Молекулярные механизмы воспаления: Учебное пособие / под ред. В.А. Черешнева. – Екатеринбург: УрО РАН, 2010. – 262 с.
 45. Назарова Н.М. Цервикальные и анальные неоплазии, ассоциированные с вирусом папилломы человека: оценка программ вакцинопрофилактики / Н.М. Назарова, В.Н. Прилепская // Медицинский совет. – 2018. – № 7. – С. 12–17.
 46. Низкоинтенсивное лазерное излучение в коррекции дисфункций факторов врожденного иммунитета у женщин с микоплазменной инфекцией / О.И. Летяева, О.А. Гизингер, О.Р. Зиганшин, [и др.] // Российский иммунологический журнал. – 2015. – Т. 9(18). № 2–1. – С. 402–404.
 47. Новая технология противорецидивной гормональной терапии гиперпластических процессов эндометрия у женщин позднего репродуктивного возраста / В.И. Краснопольский, Н.Д. Гаспарян, Л.С. Логутова, [и др.] // Лечащий врач. – 2012. – № 11. – С. 12.
 48. Олина А.А. Опыт длительного применения диеногеста в терапии эндометриоза / А.А. Олина, Т.А. Метелева // Акушерство и гинекология. – 2018. – № 7. – С. 97–102.
 49. Онкологические аспекты гиперпластических процессов в эндометрии / И.О. Макаров, Т.В. Овсянникова, Н.А. Шешу-

- кова, [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2011. – Т. 11. № 1. – С. 13–16.
50. Определение вируса папилломы человека высокого риска при раке шейки матки / Д.Р. Кайдарова, М. Поляк, М.Р. Кайрбаев, [и др.] // Онкология и радиология Казахстана. – 2017. – № 35 (45). – С. 66–67.
51. Оптимизация скрининга инфекций влагалища, ассоциированных с вирусами папилломы человека / Е.Ф. Кира, К.Е. Семенова, М.В. Боброва, [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2018. – № 8. – С. 167–173.
52. Опыт применения визанны у пациенток с диагностированным эндометриозом / Ю.Э. Доброхотова, И.Г. Гришин, Д.М. Ибрагимова, Р.Ф. Нуруллин // Проблемы репродукции. — 2014. – Т. 20. № 3. – С. 33–35.
53. Опыт применения препарата полижинакс в лечении вульвовагинитов, вызванных аэробной и смешанной микрофлорой / В.Е. Радзинский, И.М. Ордиянц, О.С. Побединская, Е.В. Зыков // Здоровье женщины. – 2016. – № 10 (116). – С. 45.
54. Оценка качества жизни женщин при поражениях эпителия шейки матки, ассоциированных с вирусом папилломы человека / Е.Г. Сычева, Н.М. Назарова, О.В. Бурменская, В.Н. Прилепская // Гинекология. – 2018. – Т. 20. № 5. – С. 18–21.
55. Оценка содержания и патогенетической роли цитокинов перитонеальной жидкости у пациенток с глубоким инфильтративным эндометриозом / Д.З. Цицкарава, М.И. Ярмолинская, А.В. Селютин, С.А. Сельков // Журнал акушерства и женских болезней. – 2017. – Т. 66. № 1. – С. 38–45.
56. Перспективы профилактики рака, ассоциированного с вирусом папилломы человека. / К.И. Гусаков, Н.М. Назарова, В.Н. Прилепская, [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2019. – №8. – С. 33–39. <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2019.8.33-39>
57. Пестрикова Т.Ю. Вульвовагинальный кандидоз: современный взгляд на проблему / Т.Ю. Пестрикова, Е.А. Юрасова, А.В. Котельникова // РМЖ. «Мать и дитя». – 2017. – Т. 25. № 26. – С. 1965–1970.
58. Петров Р.В. Физиология иммунной системы: клеточные и молекулярно-биологические механизмы. / Р.В. Петров, Р.М. Хаитов, В.А. Черешнев // Вестник Российского фонда фундаментальных исследований. – 2017. – №5. – С. 96–119.
59. Петряева Л.А. Частота выявления вирусов папилломы человека высокого канцерогенного риска у женщин репродуктивного возраста / Л.А. Петряева // Forcipe. – 2019. – Т. 2. № 5. – С. 607.
60. Пономаренко И.В. Молекулярные механизмы развития гиперпластических процессов эндометрия. / И.В. Пономаренко, Н.А. Демакова, О.Б. Алтухова // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. – 2016. – № 19 (240). – С. 17–22.
61. Пролиферативные заболевания матки: анамнестические и клинико-морфологические параллели / С.В. Шрамко, Л.Г. Баженова, О.И. Бондарев, В.В. Лихачева // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2017. – Т. 17. № 4. – С. 78–83.
62. Пыдер А. Урогенитальный микоплазмоз и беременность. / А. Пыдер, М. Хаядре // Акушерство и гинекология – 2017. – № 12. – С. 5–15. DOI: 10.18565/aig.2017.
63. Результаты тестирования на вирус папилломы человека при самостоятельном и врачебном заборе материала // Т.Е. Белокриницкая, Н.И. Фролова, О.В. Туранова [и др.] // Гинекология. – 2017. – Т. 19. № 1. – С. 56–62.

64. Рищук С.В. Диагностические подходы при урогенитальной микоплазменной инфекции / С.В. Рищук, В.Е. Мирский // Terra Medica. – 2013. – № 1 (71). – С. 4–12.
65. Роль вирусной и микоплазменной инфекции в генезе синдрома истощенных яичников / М.Х. Тиллашайхова, Ш.Т. Мухамедханова, Д.С. Юлдашева, [и др.] // Актуальная инфектология. – 2015. – № 3 (8). – С. 59–61.
66. Руденкова Т.В. Уровень содержания цитокинов в слизи урогенитального тракта беременных женщин при моно- и сочетанной микоплазменной инфекции / Т.В. Руденкова, С.А. Костюк // Лабораторная диагностика. Восточная Европа. – 2016. – Т. 5. № 2. – С. 226–235.
67. Селихова М.С. Новые возможности в лечении вагинальных инфекций / М.С. Селихова, А.А. Смольянинов // Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. – 2019. – № 1 (23). – С. 75–78.
68. Сельков С.А. Клинический опыт применения ронколейкина (рекомбинантного интерлейкина-2) в гинекологии, пособие для врачей НИИ акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта РАМН. / С.А. Сельков – Санкт-Петербург: Альтер Эго. 2010. – 47 с.
69. Симбирцев А.С. Иммунофармакологические аспекты системы цитокинов. / А.С. Симбирцев // Бюллетень сибирской медицины. – 2019. – №18(1). – С. 84–95. doi.org/10.20538/1682-0363-2019-1-84-95
70. Современное состояние проблемы урогенитальной микоплазменной инфекции / Л.А. Юсупова, Е.И. Юнусова, З.Ш. Гараева, [и др.] // Лечащий врач. – 2019. – № 9. – С. 18.
71. Современные представления об аденомиозе / В.А. Линде, М.В. Резник, В.А. Тарасенкова, Э.Э. Садыхова // Вестник Ивановской медицинской академии. – 2018. – Т. 23. № 3. – С. 36–39.
72. Содержание ИЛ-1 β , ИЛ-8 и субстанции Р в плазме крови и перитонеальной жидкости пациенток с различными формами наружного генитального эндометриоза и хронической тазовой болью. / А.С. Овакимян, Л.В. Кречетова, В.В. Вторушина, [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2015. – № 3. – С. 79–86.
73. Сравнительная характеристика состояния микробиоценоза вагинального тракта и его функциональной активности при кандидозной, микоплазменной, впч-инфекции и бактериальном вагинозе. / Н.В. Радугина, А.Ю. Мионов, О.Г. Жиленкова, [и др.] Успехи медицинской микологии. – 2018. – Т. 18. – С. 52–61.
74. Сравнительный анализ эффективности диеногеста и лейпрорелина в комплексном лечении генитального эндометриоза / Л.В. Адамян, М.М. Сонова, О.Н. Логинова, [и др.] // Проблемы репродукции. – 2013. – Т. 19. № 4. – С. 33–38.
75. Сулайманова С.Ш., Атыканов А.О. Активность цитокинов у женщин с генитальным эндометриозом / С.Ш. Сулайманова, А.О. Атыканов // Вестник Кыргызско-Российского Славянского университета. – 2016. – Т. 16. № 3. – С. 86–88.
76. Тактика ведения пациенток с доброкачественной ассоциированной с вирусом папилломы человека патологией шейки матки в репродуктивном возрасте / Т.С. Качалина, О.В. Качалина, Д.Д. Елисеева, Г.А. Вахабова // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2017. – Т. 17. № 3. – С. 83–89.
77. Ткаченко Л.В. Обоснование дифференцированного подхода к лечению больных с рецидивирующими гиперпластическими процессами эндометрия в перименопаузе / Л.В. Ткаченко, Н.И. Свиридова, Л.В. Исаева // Вестник Вол-

- гоградского государственного медицинского университета. – 2016. – № 4 (60). – С. 103–109.
78. *Урванцева И.А.* Вирус папилломы человека и рак шейки матки: особенности патогенеза. / И.А. Урванцева, Е.О. Аكوпова // Синергия Наук. – 2017. – № 15. – С. 379–390.
79. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных урогенитальными заболеваниями, вызванными *Ureaplasma spp.*, *Mycoplasma hominis* / Российское общество дерматологов и косметологов. Российское общество акушеров-гинекологов. М., 2015.
80. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных урогенитальными заболеваниями, вызванными *Mycoplasma genitalium* / Российское общество дерматологов и косметологов. Российское общество акушеров-гинекологов. М., 2016.
81. Функциональная активность нейтрофилов цервикального секрета женщин с генитальной микоплазменной инфекцией при действии локальной ультразвуковой кавитационной терапии / О.А. Гизингер, И.В. Семенова, Т.А. Зиганшина, [и др.] // Иммунология. – 2012. – Т. 33. № 2. – С. 95–98.
82. *Хилькевич Е.Г.* Современные аспекты лечения эндометриоза. применение диеногеста. / Е.Г. Хилькевич, О.И. Лисицына // Медицинский совет. – 2017. – № 13. – С. 54–56.
83. *Хромова С.С.* Интерфероновый статус у пациентов со смешанными хламидийно-микоплазменными инфекциями / С.С. Хромова, Х.Б. Ахмедов // Вестник науки и образования. – 2016. – № 3 (15). – С. 50–52.
84. *Хромова С.С., Ахмедов Х.Б.* Комплексная терапия у пациентов со смешанными хламидийно-микоплазменными инфекциями / С.С. Хромова, Х.Б. Ахмедов // European Research. – 2016. – № 3 (14). – С. 88–90.
85. Хронический цервицит, ассоциированный с вирусом папилломы человека и маркеры воспаления у женщин репродуктивного возраста. / А.С. Мирханян, Г.Р. Байрамова, В.И. Киселев, [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2019. – № 4 – С. 49–57.
86. *Хрянин А.А.* Микоплазменная инфекция в патологии человека и роль антибактериальных препаратов/ А.А. Хрянин, О.В. Решетников // Антибиотики и химиотерапия. – 2019. – Т. 64. № 7–8. – С. 75–83.
87. *Хрянин А.А.* Эпидемиология генитальной микоплазменной и хламидийной инфекций и дифференцированный подход к лечению / А.А. Хрянин, Н.Б. Куликова // Медицина и образование в Сибири. – 2012. – № 1. – С. 30.
88. Цитокиновый профиль и содержание иммуномодуляторных белков у больных с пролиферативными заболеваниями матки / С.В. Шрамко, В.Н. Зорина, Л.Г. Баженова, [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2015. – Т. 15. № 3. – С. 20–23.
89. *Черешнев В.А.* Иммунофизиология / В.А. Черешнев, Б.Г. Юшков, В.Г. Климин, Е.В. Лебедева. – Екатеринбург: УрО РАН, 2002; 259 с.
90. *Шакирова Е.А.* Состояние метаболических процессов у женщин репродуктивного возраста с ожирением и гиперпластическими процессами эндометрия. / Е.А. Шакирова, О.А. Зотова // Фундаментальная и клиническая медицина. – 2016. – Т. 1. № 2. – С. 76–82.
91. *Шешукова Н.А.* Нарушения процессов регуляции ангиогенеза и склерозирования при гиперпластических процессах эндометрия / Н.А. Шешукова, И.О. Макаров, А.С. Федотова // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2012. – Т. 6. № 3. – С. 45–48.

92. Эндометриоз, аденомиоз, хронический эндометрит: клинико-патогенетические взаимоотношения и репродуктивные неудачи / А.Л. Унанян, И.С. Сидорова, Е.А. Коган, [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2018. – № 10. – С. 136–140.
93. Эффективность иммунокорректирующей терапии в лечении воспалительных заболеваний урогенитального тракта, ассоциированных с анаэробно-микоплазменной инфекцией / Е.А. Антимирова, Д.С. Прокопьев, О.И. Лютяева, [и др.] // Российский иммунологический журнал. – 2016. – Т. 10(19). № 2–1. – С. 43–45.
94. Эффективность программы ЭКО при бесплодии, обусловленном наружным генитальным эндометриозом / Л.Н. Щербакова, Д.А. Кочурина, А.Е. Бугеренко, О.Б. Панина // Проблемы репродукции. – 2019. – Т. 25. № 4. – С. 77–83.
95. Interleukin-1 β genotype and circulating levels in cancer patients: Metastatic status and pain perception. / Oliveira A., Dinis-Oliveira R.J., Nogueira A. [et al.] // Clin. Biochem. – 2014. – 47(13-14). – Pp. 1209 DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2014.04.009
96. Antimicrobial susceptibility patterns of *Ureaplasma* species and *Mycoplasma hominis* in pregnant women. / Redelinghuys M.J., Ehlers M.M., Dreyer A.W. [et al.] // BMC Infect Dis. – 2014; – 14 – Pp. 171.
97. Balancing inflammation: The link between Th17 and regulatory T cells. Mediators of Inflammation. / M.L. Diller, R.R. Kudchadkar, K.A. Delman, D.H. Lawson, M.L. // Ford – 2016. – Article ID 6309219, Pp. 8 DOI: 10.1155/2016/6309219.
98. *Bosch F.X.* Comprehensive control of human papillomavirus infections and related diseases. ICO Monograph Comprehensive control of human papillomavirus infections and related diseases in the central and Eastren Europe and Central Asia region. / F.X. Bosch, T.R. Broker, D. Forman // Vaccine. – 2013. – 31:Supp. 7. – Pp. 130–133.
99. *Bosch F.X.* Human papillomavirus: science and technologies for the elimination of cervical cancer./ Bosch F.X. // Expert Opin Pharmacother – 2011. – 12:14 – Pp. 2189–2204.
100. Cancer Nurs Evaluation of the impact of human papillomavirus DNA self sampling on the Uptake of Cervical Cancer Screening / E. L. Y. Wong, K. S. Chan Paul, J. S. Y. Chor, [et al] // Cancer. – 2016. – Т. 39, № 1. – Pp. 1–11.
101. *Caruso S.* Comparative, open-label prospective study on the quality of life and sexual function of women affected by endometriosis-associated pelvic pain on 2 mg dienogest/30 μ g ethinyl estradiol continuous or 21/7 regimen oral contraceptive / S. Caruso, M. Iraci, S. Cianci // J. Endocrinol. Invest. – 2016. – Vol. 39(8). – Pp. 923–931. DOI: 10.1007/s40618-016-0460-6
102. *Casper R.F.* Progestin-only pills may be a better first-line treatment for endometriosis than combined estrogen-progestin contraceptive pills / Casper R.F. // Fertil. Steril. – 2017. – Feb 2. – Pp. 15–82(17) 30037-7. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2017.01.003
103. Characterization of the vaginal microbiota of healthy Canadian women through the menstrual cycle. / Chaban B, Links MG, Jayaprakash TP [et al] // Microbiome. – 2014. – 4 (2). – Pp. 23.
104. Comparative immune systems in animals. / Yuan S., Tao X., Huang S. [et al.] // Annu. Rev. Anim. Biosci. – 2014. – Vol. 2.– Pp. 21–24.
105. *Copinath S.* Cervicovaginal Microbiota: Simple is Better. / S. Copinath, A. Iwasaki // Immunity. – 2015. – 42 (5). – Pp. 790–791.

106. Correlation of angiogenic cytokines-leptin and IL-8 in stage, type and presentation of endometriosis. / Malhotra N., Karmakar D., Tripathi V., [et al.] // *Gynecol. Endocrinol.* – 2012. – 28(3). – Pp. 224-7.
107. Dienogest compared with gonadotropin-releasing hormone agonist after conservative surgery for endometriosis, / Takaesu Y., Nishi H., Kojima J, [et al.] // *Obstet. Gynaecol. Res.* – 2016. – 42(9). – Pp. 1152–1158.
108. *Ebert A.D.* Dienogest 2 mg Daily in the Treatment of Adolescents with Clinically Suspected Endometriosis - VISanne study to assess safety in ADOlescents (VISADO Study)./ A.D. Ebert, L. Dong, M. Merz // *J. Pediatr. Adolesc. Gynecol.* – 2017. – Feb. 8. Pp. 1083–3188 (17)30036-0. DOI: 10.1016/j.jpag.2017.01.014
109. Effect of dienogest on pain and ovarian endometrioma occurrence after laparoscopic resection of uterosacral ligaments with deep infiltrating endometriosis, / Yamanaka A, Hada T, Matsumoto T. [et al.] // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2017, – 216. – Pp. 51-55.
110. Efficacy of dienogest in improving pain in women with endometriosis: a 12-month single-center experience. / Maiorana A, Incandela D, Parazzini F, [et al.] // *Arch. Gynecol. Obstet.*, 2017.
111. *Eivazi S.* Development of T follicular helper cells and their role in disease and immune system. / Eivazi S., Bagheri S., Hashemzadeh M.S. [et al] // *Biomed. Pharmacother.* – 2016. – Vol. 84. – Pp. 1668–1678.
112. Epidemiology of *Ureaplasma urealyticum* and *Mycoplasma hominis* in the semen of male outpatients with reproductive disorders. / Zhu X., Li M., Cao H. [et al. // *Exp Ther Med* – 2016. – 12 (2). – Pp. 1165–1170.
113. Evaluation of viral load as a triage strategy with primary high-risk human papillomavirus cervical cancer screening / Luo H., Belinson J.L., Du H., Liu Z., Zhang L., Wang C. [et al.] // *J. Low. Genit. Tract Dis.* – 2017. – 21(1). – Pp. 12–6.
114. Expression of aldehyde dehydrogenase and CD133 defines ovarian cancer stem cells / Kryczek I., Liu S., Roh M. [et al.] // *Int J Cancer.* – 2012. – Vol. 130 (1). P. 29–39.
115. Expression of the stem cell marker, Nanog, in human endometrial adenocarcinoma / Zhou X., Zhou Y. P., Huang G. R. [et al. // *Int J Gynecol Pathol.* – 2011. – Vol. 30 (3). – Pp. 262–270.
116. Immunological memory: lessons from the past and a look to the future. *Nature Review* / D.L. Farber, M.G. Netea., A. Radbruch, [et al] // *Immunolog.* – 2016. – Vol. 16, Iss. 2. Pp. 124–128.
117. Indoleamine 2,3-dioxygenase-1 (IDO1) in human endometrial stromal cells induces macrophage tolerance through interleukin-33 in the progression of endometriosis. / Mei J, Xie XX, Li MQ, [et al.] // *Int J Clin Exp Pathol.* – 2014. – 7(6). – Pp. 2743-53
118. *Janeway Jr C.A.* How the immune system works to protect the host from infection: A personal view. / *Jr C.A. Janeway* // *PNAS.* – 2014. – Vol. 98, Iss. 13. Pp. 7461–7468.
119. *Kasahara M.* Two forms of adaptive immunity in vertebrates: similarities and differences. / M. Kasahara, Y. Sutoh // *Adv. Immunol.* – 2014. – Vol. 122. Pp. 59–90.
120. *Machalek D.A.* Very low prevalence of vaccine human papillomavirus (HPV) types among 18 to 35 year old Australian women, nine years following implementation of vaccination. / Machalek D.A, Garland S.M, Brotherton J.M.L. // *J Infect Dis.* – 2018 Feb 7. – 10.1093/ infdis/jiy075. DOI: 10.1093/infdis/jiy075

121. *Majewska A.* Inosine pranobex - cytotoxic activities and effect of on replication of human parainfluenza viruses (HPIV-2, HPIV-4), enteroviruses (CA16, EV71) and adenoviruses (HAdV-2, HAdV-5) in vitro. / Majewska A, Lasek W, Mlynarczyk G. // *Med Dosw Mikrobiol.* – 2015. – 67(2). – Pp. 107-13.
122. Prevalence of microorganisms co-infections in human papillomaviruses infected women in Northern China. / Liu J., Liu W., Liu Y., Zhou X., [et al.] // *Arch. Gynecol. Obstet.* – 2016; – 293(3) – Pp. 595-602.
123. Prognostic significance of human papillomavirus viral load in correlation with different therapeutic modalities in cervical cancer patients. / Cao M., Shah W., Qi J., Zhou Y., Wang Y., Chen H. // *Pathol. Res. Pract.* – 2016. – 212(9). – Pp. 804-10.
124. *Rathod S.D.* Highly-cited estimates of the cumulative incidence and recurrence of vulvovaginal candidiasis are inadequately documented. / Rathod SD, Buffler PA. // *BMC Womens Health.* – 2014. – 14. – Pp. 43.
125. Relationship between levels of neuropeptide Substance P in periodontal disease and chronic pain: a literature review. / E.D. De Avila, R.S. de Molon, D.A. de Godoi Goncalves, C.M. Camparis // *J. Investig. Clin. Dent.* – 2014. – 5(2). – Pp. 91-7.
126. *Schmitt N.* Regulation of human helper T cell subset differentiation by cytokines. / Schmitt N., Ueno H. // *Cur. Opin. Immunol.* – 2015. – Vol. 34. – Pp. 130–136.
127. *Taniguchi M.* Discovery of NKT cells and development of NKT cell-targeted anti-tumor immunotherapy / M. Taniguchi, M. Harada, N. Dashtsoodol, S. Kojo // *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci.* – 2015. – Vol. 91, № 7. – Pp. 292-304.
128. Ten-year follow-up of human papillomavirus vaccine efficacy against the most stringent cervical neoplasia end-point-registry-based follow-up of three cohorts from randomized trials. / Lehtinen M [et al.] // *BMJ Open.* – 2017. – 7: Pp.15867. DOI: 10.1136/bmjopen-2017-015867
129. The adult stem cell marker Musashi-1 modulates endometrial carcinoma cell cycle progression and apoptosis via Notch-1 and p21WAF1/CIP1 / M. Gotte, B. Greve, R. Kelsch [et al.] // *Int J Cancer.* – 2011. – Vol. 129(8). P. 2042–2049. <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2019.4.49-57>
130. *Workowski K.A.* Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines/ Workowski K.A., Bolan G.A. // *MMWR Recomm Rep.* – 2015. – Vol. 64(3). – Pp. 69-72.
131. *Wu Y., Liu S., Xin H.* et al. Up-regulation of microRNA-145 promotes differentiation by repressing OCT4 in human endometrial adenocarcinoma cells / Wu Y., Liu S., Xin H. [et al.] // *Cancer.* – 2011. – Vol. 117 (17). – Pp. 3989–3998.
132. *Yilmaz E.* C-Kit protooncogene expression in endometrial hyperplasia and endometrial cancer / Yilmaz E., Celik O., Simsek Y. // *Arch Gynecol Obstet.* – 2012. – Vol. 286 (1). – Pp. 197–200.

Научное издание

ЦИТОКИНОТЕРАПИЯ В ГИНЕКОЛОГИИ

КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ

Авторы:

**Куценко Ирина Игоревна
Боровиков Игорь Олегович
Кравцова Елена Иосифовна**

Рецензенты:

**Сельков Сергей Алексеевич
Мальшкина Анна Ивановна**

Вёрстка – И. М. Сиренко

Сдано в набор 21.05.2020 г. Подписано к печати 1.06.2020 г.
Формат 60x84/16. Бумага офсетная. Печать офсетная.
Усл. печ. л. 11. Тираж 1000 экз.
Заказ № 405.

Отпечатано в типографии ООО «Альтаир»:
г. Ростов-на-Дону, ул. Вавилова, 55.
Тел. 8 958- 544-59-27, 8 (863) 219-84-25.
E-mail: oooaltair_office@mail.ru.