



Руководство для врачей

МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ ТЕРАПИЯ ГЕНИТАЛЬНОГО ЭНДОМЕТРИОЗА

РЕАЛИИ И ПЕРСПЕКТИВЫ

Под редакцией
профессора М.И. Ярмолинской



ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»

УДК 618.145-007.425-085.256(035.3)

01-УПС-3252

ББК 57.154-52я81

М42

Рецензент:

Лейла Владимировна Адамян — д-р мед. наук, проф., академик РАН, заместитель директора по научной работе ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академик В.И. Кулакова» Минздрава России, заведующая кафедрой репродуктивной медицины и хирургии факультета постдипломного образования ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, главный внештатный специалист по акушерству и гинекологии Минздрава России, президент Российского общества эндометриоза, заслуженный деятель науки РФ.

М42 Медикаментозная терапия генитального эндометриоза: реалии и перспективы : руководство для врачей / под ред. М. И. Ярмолинской. — Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2021. — 384 с. : ил. — DOI: 10.33029/9704-6034-4-MET-2021-1-384.

ISBN 978-5-9704-6034-4

В руководстве представлены как современные возможности существующей медикаментозной терапии наружного генитального эндометриоза в различных возрастных периодах, так и инновационные направления таргетного воздействия при лечении заболевания. Описан опыт использования различных препаратов на модели экспериментального эндометриоза у крыс линии Wistar. Приведены результаты собственного многолетнего опыта применения указанных схем лечения на практике. Даны рекомендации по алгоритму обследования пациенток перед назначением препаратов, дозам и режиму использования.

Издание предназначено практикующим врачам акушерам-гинекологам и репродуктологам, врачам общей практики, клиническим ординаторам, аспирантам, студентам высших медицинских учебных заведений.

УДК 618.145-007.425-085.256(035.3)

ББК 57.154-52я81

Права на данное издание принадлежат ООО Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа». Воспроизведение и распространение в каком бы то ни было виде части или целого издания не могут быть осуществлены без письменного разрешения ООО Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа».

© Коллектив авторов, 2020

© ООО Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа», 2021

© ООО Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа»,
оформление, 2021

ISBN 978-5-9704-6034-4

7.5. ВОЗМОЖНОСТИ ИММУНОМОДУЛИРУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ НАРУЖНОГО ГЕНИТАЛЬНОГО ЭНДОМЕТРИОЗА

Как уже неоднократно отмечалось ранее, эндометриоз относят к заболеваниям, характеризующимся хроническим воспалительным процессом. При НГЭ происходят нарушения функций иммунной системы, сопровождающиеся неконтролируемой пролиферацией клеток эндометрия, торможением апоптоза, активацией ангиогенеза, снижением цитотоксической активности NK-клеток (естественных киллеров), приводя к формированию эндометриоидных гетеротопий [1]. К основным биологическим свойствам интерферонов, обуславливающим эффективность их применения при НГЭ, относят способность активации цитотоксических клеток, подавление неоангиогенеза и индукцию апоптоза.

В связи с возможным влиянием на широкий пул иммунокомпетентных клеток и системным способом применения иммуномодулирующая терапия должна подбираться строго персонализированно, только после оценки интерферонового статуса и активности NK-клеток. Так, при сниженной цитотоксической активности NK-клеток и сохраненной способности лейкоцитов периферической крови к продукции $IFN\alpha/\beta$ целесообразно применение препарата индуктора интерферонов акридонового ряда [меглумина акридоацетат (Циклоферон[®])]. Использование Циклоферона[®] приводит к достоверному повышению цитотоксической активности NK-клеток и возрастанию способности лейкоцитов периферической крови к продукции $IFN\alpha/\beta$ и $IFN\gamma$ у пациенток с эндометриозом [2]. Эффективность иммуномодулирующей терапии была подтверждена на основании клинических данных, а также контрольных лапароскопий в сопоставлении с результатами иммунологического обследования. Данные повторных лапароскопий через 6 мес после применения Циклоферона[®] в качестве монотерапии показали, что в 50% случаев рецидива эндометриоза не было, в 50% распространенность НГЭ значительно уменьшилась [2].

Существуют разные способы применения Циклоферона[®]. Препарат можно вводить внутримышечно (250 мг раствора в ампулах по 2 мл) на 1, 2, 4, 6, 8-й дни менструального цикла, через 2 нед повторить аналогичный курс. Препарат также назначают внутрь в следующем режиме: по 2 таблетки 2 раза в сутки в 1, 2, 4, 6 и 8-й дни менструального цикла, затем после 14-дневного перерыва повторно используют такую же ежедневную дозу препарата с тем же интервалом (табл. 7.1).

Таблица 7.1

**Иммуномодулирующие препараты в лечении
наружного генитального эндометриоза**

Действующее вещество	Торговое название препарата	Схема применения
Меглюмина акридонацетат	Циклоферон*	По 2 таблетки (300 мг) 2 раза в сутки в 1, 2, 4, 6 и 8-й дни менструального цикла, затем после 14-дневного перерыва повторный курс
Интерферон альфа-2b	Реаферон-ЕС-Липинт*	Внутримышечно 5 инъекций по 1 млн ЕД через день с 1-го дня менструального цикла
Интерферон альфа-2b	Виферон*	По 1 свече 3 млн ЕД ректально 2 раза в сутки в течение 10 дней, затем после 10-дневного перерыва повторный курс
Интерлейкин-2 человека рекомбинантный	Ронколейкин*	Суточная доза — 500 тыс. МЕ внутривенно капельно в 400 мл изотонического раствора натрия хлорида трехкратно с интервалом через день
Бовгиалурионидаза азоксимер	Лонгидаза*	По 1 свече ректально по 3000 МЕ на ночь через 2 дня 10 введений

Циклоферон* применяют после хирургического лечения (коагуляция очагов эндометриоза, цистэктомия, адгезиолизис и др.) в качестве монотерапии или в сочетании с гормональной терапией.

Известно, что использование Циклоферона* не приводит к его кумуляции в организме; также препарат не оказывает пирогенного, аллергенного, мутагенного, тератогенного, эмбриотоксического и канцерогенного действия, не обладает способностью к индукции аутоиммунных процессов. Циклоферон* хорошо сочетается с традиционными терапевтическими средствами лечения.

У пациенток с НГЭ, у которых выявлено снижение способности лейкоцитов периферической крови к продукции $IFN\alpha/\beta$, рекомендуют курс интерференозаместительной терапии рекомбинантным интерфероном альфа-2b (Реаферон-ЕС-Липинт*). В качестве заместительной интерферонотерапии вводят пять внутримышечных инъекций по 1 млн ЕД через

день с 1-го дня менструального цикла (см. табл. 7.1). Следует отметить, что подобная схема применения имеет побочные эффекты в виде повышения температуры тела, лихорадки, гриппоподобных явлений, которые возможно избежать при применении ректальных форм [3]. К такому виду интерферозаместительной терапии относится рекомбинантный интерферон альфа-2b в свечах (Виферон[®]) в дозе 500 тыс., 1 млн и 3 млн ЕД ректально 2 раза в сутки в течение 10 дней, затем после 10-дневного перерыва проводят повторный курс (см. табл. 7.1). При ректальном применении Виферона[®] наблюдается более длительная циркуляция в крови IFN α -2b, чем при парентеральном введении препаратов интерферона альфа-2b человеческого рекомбинантного. Следует отметить, что лечение интерфероном альфа-2b — Реафероном-ЕС[®] по 1 млн ЕД и Вифероном[®] в дозе 500 тыс. и 1 млн ЕД — не приводит к повышению функциональной активности НК-клеток у больных с НГЭ, в то время как применение Виферона[®] в дозе 3 млн ЕД повышает цитотоксическую активность НК-клеток [3, 4].

Известно, что для пациенток с НГЭ характерна сниженная цитотоксическая активность естественных киллеров, что является одной из возможных причин «избегания» клеток эндометриодных гетеротопий от элиминации. Положительным стимулирующим эффектом в отношении повышения цитотоксической активности НК-клеток также обладает рекомбинантный человеческий IL-2. Использование препарата IL-2 при пролиферативных заболеваниях базируется, прежде всего, на том, что это основной цитокин, запускающий иммунный ответ и активирующий факторы, участвующие в противоопухолевой защите [5].

IL-2 может воздействовать на опухолевые клетки опосредованно через систему цитотоксических Т-лимфоцитов, натуральных киллеров и синтез эндогенных интерферонов [6].

В экспериментальной модели на животных при интраперитонеальном введении интерлейкина-2 человека рекомбинантного (Ронколейкина[®]) отмечается уменьшение размеров эндометриодных гетеротопий, а в перитонеальной жидкости обнаружено как увеличение цитотоксической активности НК-клеток, так и повышение количества уровней активированных лимфоцитов, макрофагов [7].

В работе Р.В. Павлова и С.А. Селькова (2008) было показано, что использование рекомбинантного IL-2 приводит к стойкой регрессии эндометриодных гетеротопий у женщин с генитальным эндометриозом, а также к ингибированию неоангиогенеза, который является одним из ключевых звеньев в прогрессировании заболевания [6].

Важно отметить, что при комбинированном лечении НГЭ после хирургического вмешательства с применением схемы иммуномодулирую-

щей терапии рекомбинантным человеческим ИЛ-2 и аГНПГ отмечено достоверное увеличение цитотоксической активности НК-клеток, а также снижение на треть рецидивов заболевания [3]. Клинический эффект Ронколейкина* характеризуется стойким уменьшением болевого синдрома или полным его устранением, что, возможно, связано со способностью ИЛ-2 уменьшать синаптическую активность при передаче болевых импульсов [3, 8].

Важным представляется исследование Р. Асиён и соавт. (2015), в котором проводилось лечение эндометриоза у женщин путем инстилляций ИЛ-2 в эндометриоидные кисты. У пациенток с эндометриомами в эндометриоидные кисты инстиллировали либо одну дозу ИЛ-2, либо две, разделенные одним месяцем. После лечения было определено, что в первой группе у 50% пациенток кисты не обнаруживались, а во второй группе обнаруживались у 58,3%; также в этой группе увеличился интервал между рецидивами заболевания [9].

Для больных НГЭ препарат Ронколейкин* применяется в послеоперационном периоде в суточной дозе 500 тыс. МЕ внутривенно капельно в 400 мл изотонического раствора натрия хлорида, трехкратно с интервалом через день (см. табл. 7.1). Ронколейкин* вводят внутривенно капельно длительно в течение 4–6 ч со скоростью 1–2 мл/мин. Отмечаемый некоторыми пациентами кратковременный гриппоподобный синдром является следствием процесса активизации иммунной системы и не требует лечения.

Известно, что эндометриоз сопровождается хронической эстрогензависимой воспалительной реакцией, которая является ключевым фактором развития спаечного процесса. В связи с этим особую актуальность в терапии заболевания приобретают препараты, способные оказывать протективное противовоспалительное влияние, ингибирующие процессы фиброза, а также обладающие иммуномодулирующим действием. Одним из таких препаратов является бовгиалуронидаза азоксимер (Лонгидаза*), который представлен макромолекулярным комплексом протеолитического фермента гиалуронидазы с высокомолекулярным носителем из группы производных N-оксида поли-1,4-пиперазина. Специфическими субстратами гиалуронидазы являются вещества соединительной ткани — гликозаминогликаны. В ряде исследований было показано, что лонгидаза обладает выраженным противofiброзным эффектом, регулирует синтез медиаторов воспаления (ИЛ-1 и TNF α) — может повышать или понижать в зависимости от исходного уровня [10].

Было также продемонстрировано, что применение ферментного протеолитического препарата Лонгидаза* совместно с аГНПГ в комбинированной терапии НГЭ приводит к достоверному уменьшению

выраженности болевого синдрома и спаечного процесса, а также более эффективно, по сравнению со стандартной монотерапией аГнРГ, подавлению воспалительной реакции и процессов неоангиогенеза при эндометриозе (на основании определения уровня цитокинов в периферической крови: IL-8, MCP-1, RANTES, IP-10 и MIG после лечения) и оказывает протективное действие в отношении развития фиброзной ткани и спаечного процесса [11]. Именно поэтому применение препарата Лонгидаза[®] в виде суппозиторий 3000 МЕ ректально по 1 свече на ночь через 2 сут курсом 10 введений (30 дней) в составе комплексной терапии НГЭ является патогенетически обоснованным (см. табл. 7.1). При необходимости после одного курса может быть рекомендована поддерживающая терапия по 1 суппозиторию 1 раз в 7 дней курсом 17 введений еще в течение 120 дней.

Перспективными иммуномодулирующими препаратами в лечении НГЭ являются блокаторы TNF α . TNF α представляет собой плеiotропный цитокин, который играет центральную роль в воспалительном процессе, продуцируется нейтрофилами, активированными лимфоцитами, макрофагами, NK-клетками и рядом других негематопозитических клеток. Важной функцией является инициирование цитокинового каскада и других факторов, связанных с воспалительными реакциями [12]. Iwabe и соавт. продемонстрировали, что TNF α стимулирует пролиферацию стромальных клеток эндометриоидных гетеротопий посредством индукции гена интерлейкина-8 (IL-8), и пришли к выводу, что TNF α , следовательно, может быть одним из важнейших факторов в патогенезе эндометриоза [13].

В исследовании L.C. Giudice и соавт. (2012) было обнаружено, что повышенные уровни TNF α в перитонеальной жидкости пациенток с эндометриозом положительно коррелируют со стадией заболевания [12]. Другие авторы показали, что у женщин с эндометриозом в сыворотке крови определяются повышенные уровни TNF α по сравнению с этими показателями у здоровых женщин [14].

Успешный опыт применения препаратов, воздействующих на TNF α , был оценен при лечении таких воспалительных заболеваний, как ревматоидный артрит и болезнь Крона. Препараты, содержащие инфликсимаб (моноклональное антитело против TNF α) и этанерцепт (гибридный белок со способностью нейтрализовать TNF α), активно изучаются при лечении эндометриоза. В экспериментальных моделях на животных лечение данными препаратами показало уменьшение размера и количества эндометриоидных имплантатов [15]. Данные по применению препаратов с моноклональным антителом против TNF α у женщин с эндометриозом малочисленны. Лишь в одном исследовании изучался

эффект лечения препаратом, содержащим инфликсимаб, у женщин с эндометриозом, в котором сравнивалась эффективность применения антиТNF α и плацебо. Однако не было зарегистрировано различий в выраженности болевого синдрома до и после лечения [16].

В Российской Федерации зарегистрированы два препарата, обладающие способностью нейтрализовать TNF α . Препарат с этанерцептом (Энбрел[®]), механизм действия которого связан с конкурентным ингибированием связывания TNF α с его рецепторами на поверхности клетки. Считают, что этанерцепт предупреждает клеточный ответ, опосредованный TNF α , способствуя биологической инактивации TNF α . Возможности препарата с инфликсимабом (Ремикейд[®]), способного быстро связываться и образовывать устойчивое соединение с обеими формами человеческого TNF α , инактивируя его, вероятно, следует учитывать при патогенетическом лечении эндометриоза. В настоящий момент уже доказана эффективность этих препаратов в лечении ревматоидного артрита, болезни Крона, язвенного колита и псориаза. Однако необходимы дополнительные исследования, способные расширить область применения данных препаратов в лечении эндометриоза.

Ронколейкин[®] содержит в качестве активного компонента рекомбинантный интерлейкин-2 человека (rIL-2) – полный структурный и функциональный аналог эндогенного IL-2. Введение препарата компенсирует дефицит эндогенного IL-2 и восстанавливает его синтез собственными лимфоцитами организма.

Ронколейкин[®] применяют при лечении наружного генитального (НГЭ), глубокого инфильтративного (ГИЭ) эндометриоза. При комплексной терапии НГЭ Ронколейкин[®] помогает в 2 раза снизить частоту тазовых болей, способствует наступлению беременности в течение 12 мес у 71,0% пациенток с бесплодием [1]. При спаечном процессе в малом тазу применение Ронколейкина[®] после операции позволяет снизить частоту рецидивов в 2,5 раза [1]. Включение Ронколейкина[®] в терапию **перитонеального эндометриоза** позволяет в 3,5 раза быстрее купировать синдром хронической тазовой боли, на 2–4 балла снизить его интенсивность, полностью купировать диспареунию, восстановить менструальную функцию у 99,0% больных с последующей беременностью в 86,9% случаев [2]. Ронколейкин[®] способствует возрастанию частоты беременности при трубно-перитонеальном эндометриозе – до 54,5%, при бесплодии на фоне аденомиоза – до 94,4% [2].

1. Сельков С.А., Егорова В.Н. Клинический опыт применения Ронколейкина (рекомбинантного интерлейкина-2) в гинекологии : пособие для врачей. СПб. : СИНЭЛ, 2017. 108 с.

2. Купенко И.В. Цитокиноterapia в гинекологии. Клинический опыт. Краснодар : Изд-во ФГБОУ ВО «Кубанский ГМУ», 2020. 216 с.

На правах рекламы

Список литературы

1. Giudice L.C., Kao L.C. Endometriosis // *Lancet*. 2004. Vol. 364, N. 9447. P. 1789–1799.
2. Ярмолинская М.И., Сельков С.А. Патогенетическое обоснование иммуномодулирующей терапии наружного генитального эндометриоза // *Акушерство и гинекология*. 2010. № 5. С. 79–83.
3. Ярмолинская М.И. Генитальный эндометриоз: влияние гормональных, иммунологических и генетических факторов на развитие, особенности течения и выбор терапии: дис. ... д-ра мед. наук. Санкт-Петербург, 2009. 408 с.
4. Дурнева Е.И., Ярмолинская М.И., Соколов Д.И., Сельков С.А., Селютин А.В. Клиническая эффективность и патогенетическое обоснование применения человеческого рекомбинантного интерферона альфа-2b в комбинированном лечении больных наружным генитальным эндометриозом // *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2019. Т. 18, № 2. С. 61–68.
5. Ярмолинская М.И., Тарасова М.А., Баранов В.С., Сельков С.А., Рулев В.В. Наружный генитальный эндометриоз : пособие для врачей. Санкт-Петербург : Н-Л, 2010. 84 с.
6. Сельков С.А., Павлов Р.В., Аксененко Р.В. Использование Ронколейкина в комплексной терапии генитального эндометриоза : пособие для врачей. Санкт-Петербург : Н-Л, 2008. 56 с.
7. Velasco I., Quereda F., Bermejo R., Campos A., Acien P. Intraperitoneal recombinant interleukin-2 activates leukocytes in rat endometriosis // *J. Reprod. Immunol.* 2007. Vol. 74, N 1–2. P. 124–132.
8. Hutchinson M.R., Coats B.D., Lewis S.S., Zhang Y., Sprunger D.B., Rezvani N. et al. Proinflammatory cytokines oppose opioid-induced acute and chronic analgesia // *Brain Behav. Immun.* 2008. Vol. 22, N 8, P. 1178–1189.
9. Acien P., Velasco I., Acien M., Quereda F. Treatment of endometriosis with transvaginal ultrasound-guided drainage and recombinant interleukin-2 left in the cysts: a third clinical trial // *Gynecol. Obstet. Invest.* 2010. Vol. 69, N 3. P. 203–211.
10. Смирнова Л.Е., Умаханова М.М., Торчинов А.М. Эффективность применения Лонгидазы в комплексной терапии спаечной болезни органов малого таза при эндометриозе // *Фарматека*. 2012. № 4. С. 48–51.
11. Ярмолинская М.И., Сельков С.А., Мануйлова Т.Ю., Беженарь В. Ф., Рулев В.В., Селютин А.В. и др. Эффективность применения протеолитического препарата «Лонгидаза» в комбинированном лечении спаечного процесса у больных наружным генитальным эндометриозом // *Иммунология*. 2015. Т. 3, № 2. С. 116–121.
12. Kotlyar A., Taylor H.S., D’Hooghe T.M. Use of immunomodulators to treat endometriosis // *Best. Pract. Res. Clin. Obstet Gynaecol.* 2019. N 60. P. 56–65.

13. Iwabe T., Harada T., Tsudo T. Tumor necrosis factor-alpha promotes proliferation of endometriotic stromal cells by inducing interleukin-8 gene and protein expression // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2000. Vol. 85. P. 824–829.
14. Calhaz-Jorge C., Costa A.P., Barata M., Santos M.C., Melo A., Palma-Carlos M.L. Tumour necrosis factor alpha concentrations in the peritoneal fluid of infertile women with minimal or mild endometriosis are lower in patients with red lesions only than in patients without red lesions // *Hum. Reprod.* 2000. Vol. 15, N 6. P. 1256–1260.
15. Rafique S., Decherney A.H. Medical Management of Endometriosis // *Clin. Obstet. Gynecol.* 2017. Vol. 60, N. 3. P. 485–496.
16. Koninckx P.R., Craessaerts M., Timmerman D., Cornillie F., Kennedy S. Anti-TNF-alpha treatment for deep endometriosis-associated pain: a randomized placebo-controlled trial // *Hum. Reprod.* 2008. Vol. 23, N. 9. P. 2017–2023.