

УДК: 618.1

DOI: 10.37800/RM.4.2021.9-17

РЕКОМБИНАНТНЫЙ ИНТЕРЛЕЙКИН-2 В ЛЕЧЕНИИ БЕСПЛОДИЯ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

А.Г. Чобанян¹, О.А. Гизингер², В.Н. Егорова³¹ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация;²Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования
«Российский университет дружбы народов». Медицинский институт, Москва, Российская Федерация;³ООО «НПК «БИОТЕХ», Санкт-Петербург, Российская Федерация

Аннотация

Актуальность: Проблема бесплодия обладает большой социальной значимостью. Наличие иммунологической составляющей в патогенезе различных форм женского бесплодия подчёркивает важность иммунологической регуляции в поддержании женской фертильности и указывает на патогенетическую обоснованность применения иммунотерапии в составе комплексного лечения женского бесплодия.

Цель исследования - оценка эффективности терапии рекомбинантным интерлейкином-2 (рИЛ-2) в лечении женского бесплодия.

Методы: Материал для данного обзора получен при проведении поиска с использованием поисковых систем <https://yandex.ru/>, <https://www.google.ru/>, <http://elibrary.ru>, <http://cyberleninka.ru>, MedLine. Поиск проведён по следующим ключевым словам и выражениям: «иммунитет и бесплодие», «бесплодие и эндометриоз», «хронический эндометрит и бесплодие», «трубно-перитонеальное бесплодие», «иммунотерапия бесплодия», «интерлейкин-2 в лечении эндометриоза», «интерлейкин-2 в лечении спаечного процесса», «интерлейкин-2 в лечении гиперплазии эндометрия». Проанализировано более 100 научных источников, отобраны 34 источника, соответствующие по дате публикации (менее 10-летней давности) и содержащие конкретный клинический материал по теме статьи.

Результаты: Достоверное увеличение частоты беременности наблюдали при включении рИЛ-2 в комплексное лечение пациенток с наружным генитальным (38,0% vs 20,5%) и перитонеальным (71,2% vs 48,6%) эндометриозом, при сочетании НГЭ и спаечного процесса (63,2% vs 35,0%), у больных аденомиозом (94,4% vs 50,0%), при простой гиперплазии эндометрия и трубно-перитонеальном бесплодии (37,87% vs 17,3%). Монотерапия рИЛ-2 больных НГЭ не уступала по своей эффективности сочетанной терапии: в течение 12 мес. забеременели 70,8% женщин против 22,7% при гормонотерапии.

Заключение: Ретроспективный анализ клинической эффективности препарата рИЛ-2 указывает на необходимость его включения в современные методы лечения различных гинекологических заболеваний, негативно влияющих на репродуктивные функции женского организма. Нормализация иммунного статуса пациентов при терапии рИЛ-2 приводит к купированию симптомов заболевания, снижению уровня рецидивирования и хронизации и, как следствие, повышению качества жизни пациенток. Эф-

фективная профилактика и лечение спаечного процесса, сопутствующего различным гинекологическим заболеваниям, способствует преодолению бесплодия и восстановлению репродуктивной функции женщин.

Ключевые слова: иммунотерапия, интерлейкин-2, бесплодие.

Введение. Многофакторность патогенетических механизмов, приводящих к бесплодию, указывают на особую значимость центральных регуляторных систем организма, прежде всего, эндокринной и иммунной. Иммунная система играет исключительно важную роль в репродуктивных процессах. По мере изучения патогенеза заболеваний, вносящих значительный вклад в нарушение фертильности, связь иммунологического дисбаланса, эндокринных функций и бесплодия стала более отчетливой. Очевидна патогенетическая разнородность иммунных нарушений, ассоциированных с бесплодием. Накоплены многочисленные данные о связи бесплодия с изменением цитокинового профиля, нарушением Th1-/Th2-баланса, снижением количества регуляторных Т-клеток и ослаблением активности дендритных клеток [1]. Иммунологическая составляющая также влияет на исход ЭКО у пациентов с различными формами бесплодия [2].

Хронические воспалительные заболевания органов малого таза занимают ведущее место среди гинекологических заболеваний. Наличие хронического эндометрита более чем в 80% случаев сопряжено с бесплодием и привычным невынашиванием беременности. Длительная микробная инвазия в эндометрии вызывает клеточный дисбаланс, изменение соотношения между провоспалительными и регуляторными цитокинами. Угнетение различных звеньев иммунитета в очаге хронического воспаления приводит к формированию клеточного иммунодефицита. У пациенток с хроническим эндометритом наблюдается снижение количества CD4+ клеток, увеличение CD8+ лимфоцитов, повышенный уровень макрофагов и нейтрофильных гранулоцитов [3-5].

Воспалительные изменения после инфекционных заболеваний репродуктивной системы, оперативных вмешательств на органах малого таза и лечебно-диагностических манипуляций часто приводят к образованию спаек в полости малого таза, вследствие чего нарушается проходимость и функциональная состоятельность маточных труб, приводя к трубно-перитонеальному бесплодию

вила 53,3%, что было достоверно выше, чем при монотерапии аГнРГ – 34,2% ($p < 0,05$). В течение 1 года после применения комбинированной терапии НГЭ рецидивы заболевания выявлены не были, при применении монотерапии аГнРГ возобновление болевого синдрома отмечено у 25,7% пациенток.

Эффективность монотерапии рИЛ-2 в профилактике рецидивов заболевания и восстановления фертильности у больных НГЭ была исследована в простом слепом рандомизированном плацебо-контролируемом клиническом исследовании. рИЛ-2 вводили после лапароскопической коагуляции очагов НГЭ: 0,5 мг препарата в 10 мл физиологического раствора вводили в брюшную полость путём орошения брюшины малого таза, внутривенные инфузии рИЛ-2 по 0,5 мг назначали на 2-е и 4-е сутки после операции и в последующем – 2 раза в неделю по 28-е сутки включительно. Курсовая доза препарата составила 4 500 000 МЕ. Пациенткам группы сравнения после лапароскопии вводили в брюшную полость и внутривенно физиологический раствор, а далее – внутримышечно аГнРГ 1 раз в месяц в течение 6 месяцев после лапароскопии. После терапии рИЛ-2 зарегистрирован более ранний регресс болевого синдрома и снижение в 2 раза частоты его рецидивов, у 90% пациенток наблюдали нормализацию менструального цикла и купирование психоэмоциональных нарушений, сопутствующих НГЭ. На фоне применения рИЛ-2, в сравнении с гормональной терапией, наблюдали снижение встречаемости спаечного процесса – 10% против 37,5%. При терапии рИЛ-2 уменьшилась частота выявления непроходимости маточных труб: односторонняя непроходимость зарегистрирована у 6,9% больных против 29,4% при терапии бусерелином и двусторонняя непроходимость – у 3,4% больных против 14,7%, соответственно. Восстановление репродуктивной функции пациенток с бесплодием, ассоциированным с НГЭ, способствовало наступлению беременности в течение 12 мес. в 70,8% случаях против 22,7% при гормонотерапии [22].

По данным А.Р. Пыдры, Р.В. Павлова и др. у больных НГЭ в сочетании со спаечным процессом в перитонеальной жидкости отмечено снижение относительного и абсолютного количества CD25+ лимфоцитов, уровня IL-2 и IFN- γ и повышение уровня TNF- α , IL-6 и IL-8. С целью профилактики спаечного процесса малого таза после хирургического лечения НГЭ рИЛ-2 вводили в брюшную полость трижды по 0,5 мг с интервалом в 1 день. После завершения иммунотерапии пациентки в течение 6 месяцев получали агонист-ГнРГ. Обследование через 12 мес. после завершения лечения показало: при терапии рИЛ-2 частота возврата болевого синдрома снизилась в 2 раза (16,7% против 30,8% в группе сравнения), уменьшилась частота рецидивов спаечного процесса малого таза в 2,5 раза (12,5% против 30,8% в группе сравнения) и в 2 раза выросла частота беременности (63,2% против 35% в группе сравнения) [24, 25].

И.В. Куценко, Р.А. Мусольянц и др. опробовали у больных с перитонеальным эндометриозом схему интраперитонеального и системного введения рИЛ-2 в сочетании с гормонотерапией: местно (в брюшную полость) 0,25 мг препарата в 50 мл физиологического раствора вводили непосредственно после хирургической санации эндоме-

триоидных гетеротопий и на 2-е сутки послеоперационного периода, одновременно с местным введением и на 4-е сутки послеоперационного периода 0,5 мг рИЛ-2 в 2 мл воды для инъекций вводили подкожно в 4 точки передней брюшной стенки (по 0,5 мл в каждую точку). Через 12 месяцев после лечения тазовые боли после иммунотерапии сохранялись в 12,3% случаев против 37% в группе сравнения. Отмечена позитивная динамика симптома меноррагии и регресс психоэмоциональных нарушений. Иммунотерапия рИЛ-2 способствовала преодолению бесплодия: беременность наступила у 71,2% пациенток, получавших рИЛ-2, в отличие от 48,6% при стандартной терапии [26-29].

Сочетанное применение иммунотерапии рИЛ-2 и гормональной терапии продемонстрировало свою эффективность в восстановлении репродуктивной функции и у пациенток с аденомиозом. После курса иммунотерапии реализовали свое желание забеременеть 94,4% пациенток против 50% в группе сравнения, где пациентки в ходе лечения получали гормонотерапии, ($p < 0,01$) [26, 30].

Курс лечения пациенток с простой гиперплазией эндометрия включал раздельное диагностическое выскабливание матки под контролем гистероскопии с последующей гормонотерапией комбинированными оральными контрацептивами по общепринятым схемам и назначением рИЛ-2 (пациентки основной группы). Локальное применение раствора рИЛ-2 (0,25 мг в 50 мл 0,9% NaCl) осуществлялось посредством орошения полости матки в течение 4 часов, системно рИЛ-2 вводили подкожно по 0,5 мг в 2 мл физиологического раствора в четыре точки передней брюшной стенки по 0,5 мл или по 1,0 мл в две точки. После окончания лечения отмечена положительная клиническая динамика по проявлению таких клинических симптомов, как метроррагии, меноррагии и менометроррагии и двукратное (в 2,1 раза) увеличение частоты беременности [26, 31, 32].

Анализ аспирата из полости матки пациенток с простой гиперплазией и полипах эндометрия, по данным Лысенко и Занько [33], выявил локальную дисфункцию секреции цитокинов, выражающуюся в снижении уровня IL-2 и повышении уровня TNF- α . Одновременно наблюдали снижение уровня sFas-лиганда, указывающее на изменение Fas-зависимого апоптоза. Комплексное лечение гиперплазии и полипов эндометрия с дополнением к традиционной гормональной терапии рИЛ-2 способствовало достоверному локальному повышению уровня sFas-лиганда, IL-2 и снижению содержания TNF- α , что обеспечивало нормализацию местного иммунитета эндометрия в отличие от традиционной гормональной терапии.

Пилотные исследования эффективности применения цитокинотерапии в лечении хронического эндометрита показали, что применение рИЛ-2 после курса антибактериальной терапии способствует нормализации гистологической картины эндометрия в 80% случаев против 50% в контроле ($p = 0,02$). Достоверное уменьшение патоморфологических признаков хронического эндометрита под воздействием рИЛ-2 обеспечивало восстановление женской репродуктивной функции [3]. Также к улучшению состояния эндометрия приводила клеточная терапия аутогенными моноклеарами периферической крови,

активированными рИЛ-2, после чего у 45% пациенток в течение 6 месяцев наступила беременность [22].

Для лечения трубно-перитонеального бесплодия рИЛ-2 применяли после оперативного лечения лапароскопическим доступом в виде двух внутривенных введений по 0,5 мг через 2 дня. Включение иммунотерапии рИЛ-2 в дополнение к хирургическому лечению способствовало восстановлению иммунологических показателей и репродуктивной фертильности. Анализ отдалённых результатов лечения показал, что в группе пациенток, получавших иммунотерапию рИЛ-2, достоверно выросла частота беременности – 54,5% против 32,7% и удачного родоразрешения – 37,87% против 17,3% при стандартном лечении ($p \leq 0,05$).

Обсуждение: Предположение о патогенетической значимости надзорных функций иммунной системы в регуляции процессов пролиферации и локализации клеток при генитальном эндометриозе было высказано ещё в 1995 году С.А. Сельковым и М.И. Ярмолинской (Санкт-Петербург, Россия). Дальнейшие исследования показали, что наружный генитальный эндометриоз (НГЭ) сопровождается снижением цитотоксической активности НК-клеток периферической крови и перитонеальной жидкости, причём степень снижения коррелирует со степенью распространённости заболевания. Также при всех степенях НГЭ достоверно снижается индуцированная продукция лейкоцитами периферической крови интерферонов α/β и γ . Характерным также является снижение содержания в периферической крови абсолютного и относительного количества различных субпопуляций лимфоцитов (CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD25+), одновременно достоверно возрастает количество моноцитов. При этом снижение количества всех перечисленных субпопуляций наиболее выражено у пациенток с высокой пролиферативной активностью клеток эктопического эндометрия [9, 14, 22].

Включение рИЛ-2 в комплексное лечение НГЭ приводит к повышению цитотоксической активности НК-клеток, продукции интерферонов IFN- α/β и IFN- γ . При этом более значительный прирост продукции интерферонов наблюдается при тяжёлых степенях распространённости эндометриоза. Указанным иммунологическим изменениям сопутствует восстановление репродуктивной функции и повышение частоты беременности: 38,0% (рИЛ-2 + гормональная терапия) против 20,5% (гормональная терапия). Достоверное увеличение в периферической крови относительного числа клеток с фенотипом CD3-CD16+56+ при комбинированной терапии рИЛ-2 и аГнРГ коррелировало с уменьшением интенсивности ХТБ (в 5 раз против 3 раз при терапии аГнРГ), снижением выраженности диспареунии (в 6 раз против 4,5 при терапии аГнРГ) и увеличением случаев беременности – 53,3% против 34,2% (аГнРГ). Рецидивы болевого синдрома не были зарегистрированы в течение года после комбинированной терапии НГЭ, при монотерапии аГнРГ рецидивы наблюдали у 25,7% пациенток [15].

Высокую клиническую эффективность продемонстрировала монотерапия рИЛ-2. У больных НГЭ наблюдали более ранний регресс болевого синдрома, нормализацию менструального цикла, купирование психоэмоциональных нарушений, четырёхкратное снижение частоты

спаечного процесса (10% vs 37,5%: рИЛ-2 и аГнРГ, соответственно), уменьшение частоты как односторонней (6,9% vs 29,4%), так и двусторонней (3,4% vs 14,7%) непроходимости маточных труб в сравнении с гормональной терапией. Применение рИЛ-2 способствовало профилактике рецидивов болевого синдрома (снижение частоты рецидивов в 2 раза) и восстановлению фертильности (частота беременности в течение 12 мес. выросла до 70,8% против 22,7% при гормонотерапии) [22].

Негативное воздействие на женскую репродуктивную функцию оказывает спаечный процесс малого таза, высокая частота рецидивов которого наблюдается после хирургических вмешательств по поводу НГЭ. Сочетание НГЭ со спаечным процессом малого таза в 78% случаев приводит к бесплодию, при этом ведущей жалобой у 92,0% пациенток является болевой синдром [24]. Включение рИЛ-2 в комплексное лечение этого контингента больных позволило сократить частоту рецидивов болевого синдрома с 30,8% до 16,7%, частоту рецидивов спаечного процесса с 30,8% до 12,5% и увеличить частоту беременности до 63,2% против 35,0% [25].

Одной из наиболее распространённых локализаций эндометриоза остается перитонеальный эндометриоз (ПЭ), ведущим проявлением, которого является хроническая тазовая боль (ХТБ). Исследование цитокинового статуса у больных с перитонеальным эндометриозом (ПЭ) подтвердило наличие воспалительного компонента в патогенезе ХТБ любой интенсивности и характере течения ПЭ. Системное и местное введение рИЛ-2 привело к снижению частоты ХТБ и восстановлению фертильности: беременность зарегистрирована у 71,2% женщин против 48,6% при стандартной терапии [26-29].

Восстановление репродуктивной функции и у пациенток с аденомиозом наблюдали при сочетании применения рИЛ-2 и гормональной терапии: частота беременности увеличилась до 94,4% против 50,0% в группе сравнения [26, 30]. Практически такие же результаты по преодолению бесплодия получены при лечении пациенток с простой гиперплазией эндометрия – увеличение частоты беременности в 2,1 раза [31].

Анализ первичных иммунограмм больных трубно-перитонеальным бесплодием позволил сделать заключение о наличии Т-клеточного иммунодефицита и аутоиммунизации у большинства обследованных пациенток. Выявлены нарушения фагоцитоза, проявляющиеся снижением фагоцитарного числа, абсолютного фагоцитарного показателя у 73,3% женщин и наличием незавершенного фагоцитоза в 82% случаев. Практически у всех пациенток наблюдали снижение абсолютного и относительного числа Т-хелперов, уменьшение общего количества Т-лимфоцитов зарегистрировано у 31,1% больных. Анализ отдалённых результатов лечения показал, что в группе пациенток, получавших терапию рИЛ-2, на фоне нормализации иммунного статуса достоверно выросла частота беременности – 54,5% против 32,7% и удачного родоразрешения – 37,87% против 17,3% при стандартном лечении ($p \leq 0,05$) [22].

Заключение: Таким образом, ретроспективный анализ клинической эффективности препарата рекомбинантного интерлейкина-2 человека указывает на необхо-

димостью его включения в современные методы лечения различных гинекологических заболеваний, негативно влияющих на репродуктивные функции женского организма. Нормализация иммунного статуса пациентов при терапии рИЛ-2 приводит к купированию симптомов заболевания, снижению уровня рецидивирования, хронизации заболевания и, как следствие, повышению качества жизни пациенток. Эффективная профилактика и лечение спаяч-

ного процесса, сопутствующего различным гинекологическим заболеваниям, способствует преодолению бесплодия и восстановлению репродуктивной функции женщин. Применение рекомбинантного интерлейкина-2 в составе комплексного лечения различных гинекологических заболеваний или в режиме монотерапии определяет возможность создания новых оригинальных протоколов лечения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Хонина Н.А., Ладыгина Е.А., Вятчинина А.Н., Пасман Н.М., Черных Е.Р. Аллоиммунизация лимфоцитами партнера в лечении бесплодия: новый взгляд на старую проблему // Медицинская иммунология. – 2014. – Том 16, № 1. – С. 61-70 [Xonina N.A., Ladygina E.A., Vyatchinina A.N., Pasman N.M., Chernyx E.R. Alloimmunizatsiya limfocitami partnere v lechenii besplodiya: novyj vzglyad na staruyu problemu // Medicinskaya immunologiya. – 2014. – Tom 16, № 1. – S. 61-70 (in Russian)]. <https://cyberleninka.ru/article/n/alloimmunizatsiya-limfotsitami-partnere-v-lechenii-besplodiya-novyuy-vzglyad-na-staruyu-problemu>;
2. Лихачёва В.В. Экстракорпоральное оплодотворение: иммунологические характеристики различных форм бесплодия и их влияние на исходы лечения: автореф. дисс. докт. мед. наук: 14.01.01. – Москва, 2020. – 45 с. [Lixachyova V.V. E'kstrakorporal'noe oplodotvorenienie: immunologicheskie karakteristiki razlichnykh form besplodiya i ix vliyanie na isxody lecheniya: avtoref. diss. dokt. med. nauk: 14.01.01. – Moskva, 2020. – 45 s. (in Russian)]. <https://moniiag.ru/wp-content/uploads/2018/03/AVTOREFERAT-LIHACHEVOJ-V.V..pdf>;
3. Балан В.Е. Медицинский алфавит. – 2017. – Том 3, № 23. – С. 37 [Balan V.E. Medicinskij alfavit. – 2017. – Tom 3, № 23. – S. 37 (in Russian)]. www.medalfavit.ru;
4. Доброхотова Ю.Э. Модулирование локальной экспрессии факторов врожденного иммунитета у пациенток с хроническим эндометритом и бесплодием // Акушерство и гинекология. – 2019. – № 5. – С. 125-132 [Dobroxotova Yu.E'. Modulirovanie lokal'noj e'kspressii faktorov vrozhdenного immuniteta u pacientok s xronicheskim e'ndometritom i besplodiem // Akusherstvo i ginekologiya. – 2019. – № 5. – S. 125-132 (in Russian)]. <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2019.5.125-132>;
5. Оздоева И.М.-Б., Петров Ю.А. Хронический эндометрит: изменения основных звеньев иммунитета // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2020. – № 4 – С. 26-30 [Ozdoeva I.M.-B., Petrov Yu.A. Xronicheskiy e'ndometrit: izmeneniya osnovnykh zven'ev immuniteta // Mezhdunarodnyj zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy. – 2020. – № 4 – S. 26-30 (in Russian)]. <https://applied-research.ru/ru/article/view?id=13050>;
6. Григорян Э.С., Цхай В.Б., Гребенникова Э.К., Брехова И.С., Костарева О.В., Домрачева М.Я. Трубно-перитонеальная форма бесплодия: этиология, факторы риска, современные методы лечения // Мать и дитя в Кузбассе. – 2019. – № 2 (77). – С. 10-14 [Grigoryan E'.S., Sxaj V.B., Grebennikova E'.K., Brexova I.S., Kostareva O.V., Domracheva M.Ya. Trubno-peritoneal'naya forma besplodiya: e'tiologiya, faktory riska, sovremennye metody lecheniya // Mat' i ditya v Kuzbasse. – 2019. – № 2 (77). – S. 10-14 (in Russian)]. <https://cyberleninka.ru/article/n/trubno-peritonealnaya-forma-besplodiya-etologiya-factory-riska-sovremennye-metody-lecheniya>;
7. Шешукова Н.А., Макаров И.О., Фомина М.Н. Гиперпластические процессы эндометрия: этиопатогенез, клиника, диагностика, лечение // Акушерство и гинекология. – 2011. – № 4. – С. 16-21 [Sheshukova N.A., Makarov I.O., Fomina M.N. Giperplasticheskie processy e'ndometriya: e'tiopatogenez, klinika, diagnostika, lechenie // Akusherstvo i ginekologiya. – 2011. – № 4. – S. 16-21 (in Russian)]. <https://aig-journal.ru/articles/Giperplasticheskie-processy-endometriya-etopatogenez-klinika-diagnostika-lechenie.html>;
8. Адамян Л.В., Фархат К.Н., Макиян З.Н., Савилова А.М. Молекулярно-биологическая характеристика эутопического и эктопического эндометрия (обзор литературы) // Проблемы репродукции. – 2015. – №21 (5). – С. 8-16 [Adamyan L.V., Farxat K.N., Makiyan Z.N., Savilova A.M. Molekulyarno-biologicheskaya karakteristika e'utopicheskogo i e'ktopicheskogo e'ndometriya (obzor literatury) // Problemy reprodukcii. – 2015. – №21 (5). – S. 8-16 (in Russian)]. <https://doi.org/10.17116/repro20152158-16>;
9. Ярмолинская М.И., Цицкарава Д.З., Сельков С.А. Цитокины как маркеры для неинвазивной диагностики генитального эндометриоза // Ж. акушерства и женских болезней. – 2015. – Т. LXIV, вып. 6. – С. 6-16 [Yarmolinskaya M.I., Cickarava D.Z., Sel'kov S.A. Citokiny kak markery dlya neinvazivnoj diagnostiki genital'nogo e'ndometrioza // Zh. akusherstva i zhenskix boleznej. – 2015. – T. LXIV, vyp. 6. – S. 6-16 (in Russian)]. <https://cyberleninka.ru/article/n/tsitokiny-kak-markery-dlya-neinvazivnoy-diagnostiki-genitalnogo-endometrioza>;
10. Эл-Джефут М., Артымук Н.В. Новое о теориях патогенеза эндометриоза // Фундаментальная и клиническая медицина – 2019. – Том 4, № 3. – С. 77-82 [E'l-Dzhefut M., Artymuk N.V. Novoe o teoriyax patogenezа e'ndometrioza // Fundamental'naya i klinicheskaya medicina – 2019. – Tom 4, № 3. – S. 77-82 (in Russian)]. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2019-4-3-77-82>;
11. Tanbo T., Fedorcsak P. Endometriosis-associated infertility: aspects of pathophysiological mechanisms and treatment options

- // Acta Obstet. Gynecol. Scand. – 2017. – Vol. 96, № 6. – P. 659-667. <https://doi.org/10.1111/aogs.13082>;
12. Сердюков С.В., Бочкарёва Д.С., Огородник А.С. Иммунологические аспекты возникновения и прогрессирования эндометриоза // Вестник ВолгГМУ. – 2019. – Вып. 4 (72). – С. 15-20 [Serdyukov S.V., Bochkaryova D.S., Ogorodnik A.S. Immunologicheskie aspekty vozniknoveniya i progressirovaniya e'ndometrioza // Vestnik VolgGMU. – 2019. – Vyp. 4 (72). – S. 15-20 (in Russian)]. <https://www.volgmed.ru/uploads/journals/articles/1578655906-vestnik-2019-4-3462.pdf>;
 13. Ярмолинская М.И., Денисова В.М. Значение генитального эндометриоза в патогенезе бесплодия // Ж. акушерства и женских болезней. – 2013. – Т. LXII, вып. 6. – С. 67-77 [Yarmolinskaya M.I., Denisova V.M. Znachenie genital'nogo e'ndometrioza v patogeneze besplodiya // Zh. akusherstva i zhenskix boleznej. – 2013. – T. LXII, vyp. 6. – S. 67-77 (in Russian)]. <https://cyberleninka.ru/article/n/znachenie-genitalnogo-endometrioza-v-patogeneze-besplodiya>;
 14. Ярмолинская М.И., Айламазян Э.К. Генитальный эндометриоз. Различные грани проблемы. – СПб: Эко-Вектор, 2017. – 615 с. [Yarmolinskaya M.I., Ajlamazyan E'.K. Genital'nyj e'ndometrioz. Razlichnye grani problemy. – SPb: E'ko-Vektor, 2017. – 615 s. (in Russian)]. <https://biotech.spb.ru/nauchnaya-literatura/po-boleznyam/theme/?id=89>;
 15. Дурнева Е.И. Эффективность патогенетически обоснованной цитокинолтерпии в комбинированном лечении больных наружным генитальным эндометриозом: автореф. дисс. ... канд. мед. наук: 3.1.3. – Санкт-Петербург, 2021. – 24 с. [Durneva E.I. E'ffektivnost' patogeneticheski obosnovannoj citokinoterapii v kombinirovannom lechenii bol'nyx naruzhnym genital'nyj e'ndometriozom: avtoref. diss. ... kand. med. nauk: 3.1.3. – Sankt-Peterburg, 2021. – 24 s. (in Russian)]. https://ott.ru/files/news/pg/2021_durneva/dissertatsiya_durneva.pdf;
 16. Аванесова Т.Г. Иммунологические аспекты формирования наружного генитального эндометриоза у пациенток репродуктивного возраста: автореф. дисс. ... канд. мед. наук: 14.03.09. – Ростов-на-Дону, 2019. – 21 с. [Avanesova T.G. Immunologicheskie aspekty formirovaniya naruzhnogo genital'nogo e'ndometrioza u pacientok reproduktivnogo vozrasta: avtoref. diss. ... kand. med. nauk: 14.03.09. – Rostov-na-Donu, 2019. – 21 s. (in Russian)]. <https://www.dissercat.com/content/immunologicheskie-aspekty-formirovaniya-naruzhnogo-genitalnogo-endometrioza-u-patsientok-rep>;
 17. Ahn S.H., Monsanto S.P., Miller C., Singh S.S., Thomas R., Tayade C. Pathophysiology and immune dysfunction in endometriosis // Biomed Res Int. – 2015. – Vol. 2015. – No. 795976. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26247027/>;
 18. Symons L.K., Miller J.E., Kay V.R., Marks R.V., Liblik K., Koti M., Tayade C. The immune pathophysiology of endometriosis // Trends Mol. Med. – 2018. – Vol. 24, № 9. – P. 748-762. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2018.07.004>;
 19. Цицкарава Д.З., Ярмолинская М.И., Цыпурдеева А.А., Рулев В.В., Селютин А.В., Сельков С.А. Иммунологические нарушения у пациенток с глубоким инфильтративным эндометриозом // Ж. акушерства и женских болезней. – 2016. – Том LXV, спецвыпуск. – С. 68-69 [Cickarava D.Z., Yarmolinskaya M.I., Cypurdeeva A.A., Rulev V.V., Selyutin A.V., Sel'kov S.A. Immunologicheskie narusheniya u pacientok s glubokim infil'trativnym e'ndometriozom // Zh. akusherstva i zhenskix boleznej. – 2016. – Tom LXV, specvypusk. – S. 68-69 (in Russian)]. <https://cyberleninka.ru/article/n/immunologicheskie-narusheniya-u-patsientok-s-glubokim-infiltrativnym-endometriozom/viewer>
 20. Медикаментозная терапия генитального эндометриоза: реалии и перспективы: руководство для врачей / под ред. проф. М.И. Ярмолинской. – Москва: ГОЭТАР-Медиа, 2021. – 384 с. – ISBN: 978-5-9704-6034-4 [Medikamentoznaya terapiya genital'nogo e'ndometrioza: realii i perspektivy: rukovodstvo dlya vrachej / pod red. prof. M.I. Yarmolinskoj. – Moskva: GOE'TAR-Media, 2021. – 384 s. – ISBN: 978-5-9704-6034-4 (in Russian)];
 21. Woon E.V., Day F., Bracewell-Milnes T., Male V., Johnson M. Immunotherapy to improve pregnancy outcome in women with abnormal natural killer cell levels/activity and recurrent miscarriage or implantation failure: A systematic review and meta-analysis // J. Reprod. Immunol. – 2020. – Vol. 142. – No. 103189. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2020.103189>;
 22. Сельков С.А., Егорова В.Н. Клинический опыт применения Ронколейкина (рекомбинантного интерлейкина-2) в гинекологии: пособие для врачей. – Санкт-Петербург: СИНЭЛ, 2017. – 108 с. [Sel'kov S.A., Egorova V.N. Klinicheskij opyt primeneniya Ronkolejkina (rekombinantnogo interlejkina-2) v ginekologii: posobie dlya vrachej. – Sankt-Peterburg: SINE'L, 2017. – 108 s. (in Russian)]. <https://biotech.spb.ru/wp-content/uploads/books/1463.pdf>;
 23. Ярмолинская М.И., Дурнева Е.И., Чепанов С.В., Соколов Д.И., Сельков С.А. Рекомбинантный интерлейкин-2: клиническая эффективность и патогенетическое обоснование применения при наружном генитальном эндометриозе // Проблемы репродукции. – 2021 – Том 27, вып. 2. – С. 41-50 [Yarmolinskaya M.I., Durneva E.I., Chepanov S.V., Sokolov D.I., Sel'kov S.A. Rekombinantnyj interlejkin-2: klinicheskaya e'ffektivnost' i patogeneticheskoe obosnovanie primeneniya pri naruzhnom genital'nom e'ndometriozе // Problemy reprodukcii. – 2021 – Tom 27, vyp. 2. – S. 41-50 (in Russian)]. <https://doi.org/10.17116/repro20212702141>;
 24. Пыдра А.Р. Профилактика спаечного процесса после хирургического лечения наружного генитального эндометриоза с использованием селективной иммунотерапии: автореф. дисс. ... канд. мед. наук: 14.01.01. – Волгоград, 2013. – 21 с. [Pydra A.R. Profilaktika spaechnogo processa posle xirurgicheskogo lecheniya naruzhnogo genital'nogo e'ndometrioza s ispol'zovaniem selektivnoj immunoterapii: avtoref. diss. ... kand. med. nauk: 14.01.01. – Volgograd, 2013. – 21 s. (in Russian)]. <https://biotech.spb.ru/wp-content/uploads/books/1766.pdf>;
 25. Павлов Р.В., Пыдра А.Р., Аксёненко В.А. Влияние селективной иммунотерапии на частоту рецидивов спаечного процесса малого таза при наружном генитальном эндометриозе // Мед. вестник Сев. Кавказа. – 2013. – Том 8, № 2. – С. 48-51 [Pavlov R.V., Pydra A.R., Aksyonenko V.A. Vliyanie selektivnoj immunoterapii na chastotu recidivov spaechnogo processa malogo taza pri naruzhnom genital'nom e'ndometriozе // Med. vestnik Sev. Kavkaza. – 2013. – Tom 8, № 2. – S. 48-51 (in Russian)]. https://medvestnik.stgmu.ru/ru/articles/60-Vliyanie_selektivnoj_immunoterapii_na_chastotu_retsidivov_spaechnogo_protsesta_malogo_taza_pri_naruzhnom_genitalnom_endometriozе.html;

26. Куценко И.В., Боровиков И.О., Кравцова Е.И. Цитокиноterapia в гинекологии. Клинический опыт. – Краснодар: Изд. ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, 2020. – 216 с. [Kucenko I.V., Borovikov I.O., Kravcova E.I. Citokinoterapiya v ginekologii. Klinicheskij opyt. – Krasnodar: Izd. FGBOU VO KubGMU Minzdrava Rossii, 2020. – 216 s. (in Russian)]. <https://biotech.spb.ru/wp-content/uploads/books/1712.pdf>;
27. Мусольянц Р.А., Куценко И.И., Кравцова Е.И., Данилова Н.Р. Клиническая эффективность различной медикаментозной терапии рецидивов синдрома хронической тазовой боли при перитонеальном эндометриозе // Кубанский науч. мед. вестник. – 2015. – № 6 (155). – С. 89-93 [Musol'yanc R.A., Kucenko I.I., Kravcova E.I., Danilova N.R. Klinicheskaya e'ffektivnost' razlichnoj medikamentoznoj terapii recidivov sindroma khronicheskoy tazovoy boli pri peritoneal'nom e'ndometrioze // Kubanskij nauch. med. vestnik. – 2015. – № 6 (155). – S. 89-93 (in Russian)]. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2015-6-89-93>;
28. Мусольянц Р.А. Дифференцированная терапия хронической тазовой боли у больных перитонеальным эндометриозом: автореф. дисс. ... канд. мед. наук: 14.01.01. – Краснодар, 2016. – 23 с. [Musol'yanc R.A. Differencirovannaya terapiya khronicheskoy tazovoy boli u bol'nykh peritoneal'nykh e'ndometrioze: avtoref. diss. ... kand. med. nauk: 14.01.01. – Krasnodar, 2016. – 23 s. (in Russian)]. <http://www.niimid.ru/nauka/files/arMus.pdf>;
29. Куценко И.И., Гукеян Р.А., Кравцова Е.И., Батмен С.К. Повышение эффективности лечения рецидивов хронической тазовой боли при перитонеальном эндометриозе // Главный врач юга России. – 2019. – № 2 (66). – С. 17-19 [Kucenko I.I., Gukeyan R.A., Kravcova E.I., Batmen S.K. Povyshenie e'ffektivnosti lecheniya recidivov khronicheskoy tazovoy boli pri peritoneal'nom e'ndometrioze // Glavnyj vrach yuga Rossii. – 2019. – № 2 (66). – S. 17-19 (in Russian)]. <http://www.akvarel2002.ru/assets/files/GV-02-66%20WWW.pdf>;
30. Куценко И.И., Кузнецов О.И., Хорольская А.Е., Кравцова Е.И. Современные проблемы науки и образования. – 2012. – № 6. (приложение «Медицинские науки») [Kucenko I.I., Kuznecov O.I., Horol'skaya A.E., Kravcova E.I. Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya. – 2012. – № 6. (prilozhenie «Medicinskie nauki») (in Russian)]. <https://online.rae.ru/pdf/970>
31. Сафронова Ю.С. Комплексная терапия простых гиперпластических процессов эндометрия у больных репродуктивного возраста с использованием иммунокоррекции: автореф. дисс. ... канд. мед. наук: 14.01.01. – Ростов-на-Дону, 2011. – 25 с. [Safronova Yu.S. Kompleksnaya terapiya prostykh giperplasticheskikh processov e'ndometriya u bol'nykh reproduktivnogo vozrasta s ispol'zovaniem immunokorrekcii: avtoref. diss. ... kand. med. nauk: 14.01.01. – Rostov-na-Donu, 2011. – 25 s. (in Russian)]. <https://medical-diss.com/medicina/kompleksnaya-terapiya-prostykh-giperplasticheskikh-protsessov-endometriya-u-bolnyh-reproduktivnogo-vozrasta-s-ispolzovaniem>;
32. Сафронова Ю.С., Колесникова Н.В., Куценко И.И., Хорольская А.Е., Сторожук С.В. Иммуотропные эффекты рекомбинантного интерлейкина-2 (ронколейкина) в терапии гиперпластических процессов эндометрия у женщин репродуктивного возраста // Цитокины и воспаление. – 2013. – № 3. – С. 104-108 [Safronova Yu.S., Kolesnikova N.V., Kucenko I.I., Horol'skaya A.E., Storozhuk S.V. Immunotropnye e'ffekty rekombinantnogo interlejkina-2 (ronkolejkina) v terapii giperplasticheskikh processov e'ndometriya u zhenshhin reproduktivnogo vozrasta // Citokiny i vospalenie. – 2013. – № 3. – S. 104-108 (in Russian)]. <https://cytokines.ru/russian/2013/3/Art21.php>;
33. Лысенко О.В., Занько С.Н. Новые подходы к терапии гиперпластических процессов и полипов эндометрия // Цитокины и воспаление. – 2011. – № 4. – С. 125-129 [Lysenko O.V., Zan'ko S.N. Novye podhody k terapii giperplasticheskikh processov i polipov e'ndometriya // Citokiny i vospalenie. – 2011. – № 4. – S. 125-129 (in Russian)]. <https://cytokines.ru/russian/2011/4/Art23.php>;

БЕДЕУЛІКТІ ЕМДЕУДЕГІ РЕКОМБИНАНТТЫ ИНТЕРЛЕЙКИН-2: ӘДЕБИЕТКЕ ШОЛУ

А.Г. Чобанян¹, О.А. Гизингер², В.Н. Егорова³

¹ФГБОУ ВО «Мәскеу мемлекеттік медициналық-стоматологиялық университеті. А. И. Евдокимова»
Ресей Федерациясының Денсаулық сақтау министрлігі, Мәскеу, Ресей Федерациясы;

²«Ресей халықтар достығы университеті» федералды мемлекеттік автономды жоғары білім беру мекемесі,
Медицина институты, Мәскеу, Ресей Федерациясы;

³«Биотех» ҒӨК « ЖШҚ, Санкт-Петербург, Ресей Федерациясы

Түйіндеме

Өзектілігі: Бедеулік проблемасы үлкен әлеуметтік мәнге ие. Әйелдер бедеулігінің әртүрлі формаларының патогенезінде иммунологиялық компоненттің болуы әйелдердің құнарлылығын сақтауда иммунологиялық реттеудің маңыздылығын көрсетеді және әйелдер бедеулігін кешенді емдеу құрамында иммунотерапияны қолданудың патогенетикалық негізділігін көрсетеді.

Мақсаты: әйелдер бедеулігін емдеуде рекомбинантты интерлейкин-2 (рИЛ-2) терапиясының тиімділігін бағалау.

Әдістері: Бұл шолуға арналған Материал іздеу жүйелерін қолдана отырып іздеу кезінде алынды: <https://yandex.ru/>; <https://www.google.ru/>; <http://elibrary.ru/>; <http://cyberleninka.ru/>; MedLine. Іздеу кілт сөздер бойынша жүргізілді: иммунитет және бедеулік; бедеулік және эндометриоз; созылмалы эндометрит және бедеулік; түтік-перитонеальды бедеулік; бедеулік иммунотерапиясы; эндометриозды емдеуде интерлейкин-2; адгезия процесін емдеуде интерлейкин-2; эндометриялық гиперплазияны емдеуде интерлейкин-2. 100-ден астам ғылыми деректерге талдау жасалды, жарияланым күніне сәйкес келетін (10 жыл бұрын) және мақаланың тақырыбы бойынша нақты клиникалық материалдан тұратын 34 дереккөз таңдалды.

Нәтижелер: рИЛ-2-ді сыртқы жыныс мүшелері эндометриозы (38,0% vs 20,5%) және перитонеальды эндометриозы (71,2% vs 48,6%) бар пациенттерді кешенді емдеуге қосқан кезде жүктілік жиілігінің айтарлықтай өскені байқалды, ЖМЭ және дәнекерлеу процесінің үйлесімінде (63,2% vs 35,0%), аденомиозбен ауыратын науқастарда (94,4% vs 50,0%), қарапайым эндометриялық гиперплазия және түтік-перитонеальды бедеулік (37,87% vs 17,3%). НГЭ бар 2 науқастың рИЛ-монотерапиясы өзінің тиімділігі бойынша біріктірілген емнен кем түспеді: 12 ай ішінде. Әйелдердің 70,8% жүкті болды, гормондық терапияда 22,7%.

Қорытынды: Рекомбинантты интерлейкин-2 препаратының клиникалық тиімділігін ретроспективті талдау оны әйел денесінің репродуктивті функцияларына теріс әсер ететін әртүрлі гинекологиялық ауруларды емдеудің заманауи әдістеріне енгізу қажеттілігін көрсетеді. рИЛ-2 емдеу кезінде пациенттердің иммундық мәртебесін қалыпқа келтіру ауру симптомдарын тоқтатуға, қайталану мен хронизация деңгейінің төмендеуіне және соның салдарынан пациенттердің өмір сүру сапасының жоғарылауына әкеледі. Әр түрлі гинекологиялық аурулармен қатар жүретін адгезия процесінің тиімді алдын-алу және емдеу бедеулікті жеңуге және әйелдердің репродуктивті функциясын қалпына келтіруге көмектеседі.

Түйін сөздер: *иммунотерапия, интерлейкин-2, бедеулік.*

RECOMBINANT INTERLEUKINE-2 IN THE TREATMENT OF INFERTILITY: A LITERATURE REVIEW

A.G. Chobanyan¹, O.A. Gizinger², V.N. Egorova³

¹FSBEI HE “A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation;

²Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “Peoples’ Friendship University of Russia,” Medical Institute, Moscow, Russian Federation;

³Development and Production Company Biotech LLC, Saint Petersburg, Russian Federation

Abstract

Relevance: Infertility is a problem of great social significance. The immunological component in the pathogenesis of various forms of female infertility emphasizes the importance of immunological regulation in maintaining female fertility and indicates the pathogenetic validity of immunotherapy as part of the complex treatment of female infertility.

This review aimed to evaluate the effectiveness of recombinant interleukin-2 (rIL-2) therapy in treating female infertility.

Methods: The material for this review was obtained using search engines including <https://yandex.ru/>; <https://www.google.ru/>; <http://elibrary.ru/>; <http://cyberleninka.ru/>; and MedLine by keywords “immunity and infertility”; “infertility and endometriosis”; “chronic endometritis and infertility”; “tubal-peritoneal infertility”; “immunotherapy of infertility”; “interleukin-2 in the treatment of endometriosis”; “interleukin-2 in the treatment of adhesions”; “interleukin-2 in the treatment of endometrial hyperplasia.” More than 100 scientific sources were analyzed; 34 sources were selected that corresponded to the term of publication (less than ten years ago) and contained specific clinical material on the review topic.

Results: A significant increase in the frequency of pregnancy was observed when rIL-2 was included in the complex treatment of patients with external genital endometriosis (38.0% vs. 20.5%), peritoneal endometriosis (71.2% vs. 48.6%), a combination of EGE and adhesive process (63.2% vs. 35.0%), adenomyosis (94.4% vs. 50.0%), or simple endometrial hyperplasia and tubal-peritoneal infertility (37.87% vs. 17.3%). rIL-2 monotherapy of patients with NGE was not inferior in its effectiveness to combined therapy: within 12 months, 70.8% of women became pregnant vs. 22.7% of those receiving hormone therapy.

Conclusion: A retrospective analysis of the clinical efficacy of the human rIL-2 drug indicates the need for its inclusion in the modern treatment of various gynecological diseases negatively affecting female reproductive functions. Treatment with rIL-2 normalizes the immune status of patients, relieves the disease symptoms, decreases recurrence and chronization, and improves the patients’ quality of life. rIL-2 effectively prevents and treats the adhesive process that accompanies various gynecological diseases, thus helping overcome infertility and restore female reproductive function.

Keywords: immunotherapy, interleukine-2, infertility

Данные авторов

Чобанян Арменак Гарикович – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Москва, Россия; e-mail: 650270@mail.ru, тел.: +79251157490 ORCID0000-0002-2454-4323

Гизингер Оксана Анатольевна – доктор биологических наук, профессор, профессор кафедры микробиологии и вирусологии Медицинского института Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия; e-mail: OGizinger@gmail.com, тел.: +79193193604 ORCID 0000-0001-9302-0155

Егорова Валентина Николаевна (автор для корреспонденции) — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник ООО «НПК «БИОТЕХ», e-mail: egorova_v@mail.ru, тел.: +79118461784 ORCID 0000-0001-7136-3632

Адрес для корреспонденции: Егорова В.Е. ООО «НПК Биотех». Санкт-Петербургский пр-т., 60А, Санкт-Петербург 198516, Россия»

Вклады авторов:

вклад в концепцию – Егорова В.Н., Чобанян А.Г., Гизингер О.А.

научный дизайн – Гизингер О.А.

исполнение заявленного научного исследования – Чобанян А.Г.

интерпретация заявленного научного исследования – Егорова В.Н.

создание научной статьи – Егорова В.Н.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.