

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИММУНОМОДУЛИРУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ
ПРИ ЛЕЙОМИОМЕ****Ихтиярова Гульчехра Акмаловна**

Бухарский государственный медицинский институт, Узбекистан

Садирова Сарвиноз Собировна

Бухарский государственный медицинский институт, Узбекистан

Нарзуллоева Наргиза Сайфилловна

Бухарский государственный медицинский институт, Узбекистан

Резюме В статье приводится эффективность иммуномодулирующей терапии при лейомиоме.

Цель исследования. Изучить и определить эффективность иммуномодулирующей терапии при лейомиоме.

Материал и методы. В этой статье мы изучили 75 женщин, которые прошли лейомиому. Нами было исследовано 75 женщин, которым было проведено лейомиому. Как основным методом исследования был использован ИФА использовались диагностические тест-системы для определения сывороточных лимфоцитов с маркером активации у женщин лейомиоме. CD25, CD71, CD95, лактоферрина, провоспалительные цитокины ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-18, ИЛ-10, ФНО.

Результаты. Проведенные иммунологические исследования у женщин при лейомиоме жалобами на бесплодие в динамике комплексного лечения с включением иммуномодулятора Протефлазид показали, что в иммунной системе наблюдалась положительная динамика изученных параметров. Так, нормализовалось содержание лимфоцитов с маркером активации, нормализовался уровень лактоферрина, а также синтез изученных цитокинов.

Ключевые слова: лейомиоме лимфоцитов с маркером активации у CD25, CD71, CD95, лактоферрина, провоспалительных цитокинов ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-18, ИЛ-10, ФНО иммуномодулирующей терапии, протефлазид

Актуальности Актуальность проблемы поиска патофизиологических механизмов развития при лейомиоме и разработки эффективных методов лечения опухолевого процесса в миометрии обусловлена двумя обстоятельствами: широкой распространенностью заболевания и высокой частотой оперативных вмешательств при этой доброкачественной опухоли [1,2].

Охрана репродуктивного здоровья женского населения остается одним из приоритетных направлений современного здравоохранения. Проблемы поиска патофизиологических механизмов развития лейомиоме и разработки эффективных методов консервативного лечения опухолевого процесса в миометрии обусловлена двумя обстоятельствами: во-первых, широкой распространенностью заболевания и, во-вторых, высокой частотой оперативного лечения этой доброкачественной опухоли матки. Лейомиоме страдают 25–30% женщин старше 35 лет, а в последние годы заболевание все чаще обнаруживается в более молодом возрасте [3,5]. Причины возникновения миомы матки окончательно не установлены. Лейомиома является наиболее частой причиной аномальных маточных кровотечений, бесплодия, привычной потери беременности, нарушения функции тазовых органов [4]. Данные симптомы значительно ухудшают качество жизни женщины [7,8,21]. Лейомиома – это доброкачественные (нераковые) новообразования, которые развиваются на поверхности или внутри мышечной ткани матки. У многих женщин наличие лейомиоме проходит абсолютно бессимптомно. У других расположение и размеры этих доброкачественных опухолей могут значительно ухудшать качество жизни [6]. Механизмы развития и роста этой доброкачественной опухоли окончательно не установлены и остаются дискуссионными. В настоящее время обсуждается роль в патогенезе миомы иммунных нарушений. Доказано, что рост миомы сопровождается ослаблением иммунной защиты на фоне повышения уровня провоспалительных цитокинов, которые являются регуляторами процессов пролиферации и апоптоза, медиаторами действия половых стероидов. Особую роль в развитии и регуляции иммунных реакций играют факторы роста и цитокины [9,11]. Известно, что они непосредственно контролируют процессы клеточной пролиферации [10,21]. Более 100 цитокинов объединены в группы, основными из которых являются

интерлейкины, интерфероны, колониестимулирующие факторы, факторы роста, хемокины и др[15,16]. 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 [12,13].

Известно, что пролиферирующая лейомиома имеет менее благоприятное течение. У пациенток с данным типом роста опухоли часто возникает ее озлокачествление и рецидив. Женщин с пролиферирующим типом роста лейомиоме относят к группе риска по развитию гиперпластических процессов в эндометрии и молочных железах, а также кистозных доброкачественных и злокачественных образований в яичниках [14,20].

Таким образом, определение типов роста опухоли является важным моментом в разработке оптимальной тактики ведения пациенток, что будет способствовать сохранению их репродуктивной функции. Таким образом, полученные к настоящему времени данные свидетельствуют о непосредственном вовлечении реакций иммунной системы в механизмы, определяющие развитие и рост лейомиоме, однако до сих пор остается неизученным полностью вопрос о роли клеток с цитотоксической активностью в патогенезе данного заболевания. Установление взаимосвязи особенностей продукции цитокинов и факторов роста иммунокомпетентными клетками с темпом и морфологическими типами роста лейомиоме позволит нам выявить новые аспекты патогенеза развития этой опухоли и разработать новые подходы к консервативному лечению этого гинекологического заболевания.

Цель исследования: Оценка эффективности иммуномодулирующей терапии при лейомиоме.

Материал и методы нами было исследовано 75 женщин, которым было проведено лейомиоме матки. По возрасту все пациентки были идентичными, средний возраст составляло 29,6 ± 1,2 года. Как основным методом исследования был использован УЗИ картирование, который был применен до и после операции лейомиомой матки позволяющий выявить определенную зависимость изменения иммуномодулирующей терапии у женщин при лейомиоме. Всем пациенткам исследования проводились перед лечением операцией иммуномодулирующей терапии. Современные тенденции в лечении лейомиоме ориентируются на представления о механизмах роста миоматозного узла.

Несмотря на достаточно большой клинический опыт терапии лейомиоме, эффект от лечения часто оказывается неполным, заболевание прогрессирует, что требует радикального хирургического вмешательства.

Целью медикаментозного лечения лейомиоме является облегчение или ликвидация симптомов и по возможности регресс миоматозных узлов. При выборе варианта медикаментозной терапии следует оценивать не только его эффективность, но и безопасность, переносимость, а также принимать во внимание его рентабельность.

Результаты исследований и обсуждения. В связи с вышесказанным, нами было проведено исследование по изучению влияния комплексной терапии при лейомиоме малых размеров на параметры иммунной системы. 75 женщин составили 2 группы: 1-я группа 38 женщин, которым проводили базисную терапию с включением Улипристала ацентат в течение 8 месяцев (3 месяца ежедневно по 5 мг, перерыв 2 месяца и за тем еще 3 месяца по 5 мг ежедневно) и 2-я группа 37 женщин, которым после базисной терапии добавили иммунокорректор протекфлазид (накапать в воду 10 капли, принимать за 10-15 мин до еды).

Протекфлазид - препарат обладает иммунотропными свойствами. Защищает слизистые оболочки, нормализуя показатели местного иммунитета (лактоферрин, секреторный иммуноглобулин А, лизоцим и С3 компонент комплемента)[17,20]. Установлено, что препарат является индуктором синтеза эндогенных интерферонов до физиологически активного уровня, что повышает неспецифическую резистентность организма к вирусной и бактериальной инфекциям [18,19].

Иммунологические исследования проводили через 2 недели после лечения.

Анализ полученных результатов показал, что на фоне гормонотерапии лейомиоме активируются латентные формы урогенитальных инфекций, в результате потенцирующего иммуносупрессивного действия гормональных препаратов, способствующих нарушениям иммунного статуса, редукции функций Th1- и Th2-лимфоцитов, а также значительному угнетению апоптоза.

Анализ результатов проведенных исследований, у женщин с лейомиоме показал изменения изученных параметров. Как видно из данных приведенных в таблице, содержание активированных лимфоцитов после гормонотерапии изменилось, но не достоверно, т.е. наблюдалась только тенденция к изменению. Включение

иммунокорректора - Протефлазида в комплексную терапию женщин при лейомиоме способствовало положительной динамике содержания лимфоцитов с активационными маркерами. Так, уровень CD25+ и CD71+ клеток достоверно снизился, составляя в среднем $21,8 \pm 1,3\%$ ($P < 0,05$) и $11,8 \pm 1,0\%$ ($P < 0,01$), соответственно. Уровень CD95+ лимфоцитов после комплексной терапии составил в среднем $24,6 \pm 1,2\%$, $P < 0,05$.

Динамика лимфоцитов с маркером активации у женщин лейомиоме

Показатели	Контр.гр. До и после лечения	Экспериментальной группы До лечения	Экспериментальной группы После лечения	/+ Ликопид
CD25+, %	$21,6 \pm 0,9$	$25,8 \pm 1,0^*$	$26,8 \pm 1,1^*$	$21,8 \pm 1,3^{**}$ ^
CD71+, %	$18,7 \pm 0,8$	$34,6 \pm 1,2^*$	$32,7 \pm 1,2^*$	$18,8 \pm 1,0^{**}$ ^
CD95+, %	$24,5 \pm 1,0$	$22,3 \pm 0,9$	$19,8 \pm 1,1^*$	$24,6 \pm 1,2^{\wedge}$

Примечание: *Значения достоверны по отношению к данным контр. группы

**Значения достоверны по отношению к исходным данным

^Значения достоверны по отношению к группе с гормонотерапии ($P < 0,05-0,001$)

Белок острой фазы – лактоферрин у женщин лейомиоме, сниженный до лечения, после гормонотерапии достоверно повысился. Динамика содержания лактоферрина у женщин лейомиоме в результате лечения, нг/мл в среднем $914 \pm 14,6$ нг/мл, ($P < 0,05$), а после включения протефлазида уровень лактоферрина достиг контрольных значений- $1098 \pm 23,8$ нг/мл, ($P < 0,001$).

Анализ результатов исследования по изучению цитокинового статуса у женщин при лейомиоме показал, что уровень IL-6, несколько повышенный до лечения, после гормонотерапии стал достоверно

Уровни провоспалительных цитокинов в динамике лечения при лейомиоме, (M±m)

Показатели	Контр.гр. n=30	Исходные данные, n=38	Гормонотерапия n=18	+ Ликопид, n=20
ИЛ-6	$20,8 \pm 1,3$	$23,7 \pm 1,1$	$25,5 \pm 1,3^*$	$22,6 \pm 1,2^*$
ИЛ-8	$28,7 \pm 1,4$	$35,4 \pm 1,5^*$	$34,6 \pm 1,6^*$	$29,6 \pm 1,3^{**}$ ^
ИЛ-18	$68,6 \pm 4,7$	$70,3 \pm 3,9$	$78,7 \pm 4,1^*$	$70,4 \pm 3,7^{**}$ ^
ИЛ-10	$14,9 \pm 1,2$	$18,7 \pm 1,4^*$	$17,5 \pm 1,0^*$	$15,1 \pm 0,8^*$
ФНО	$34,1 \pm 1,8$	$79,3 \pm 3,8^*$	$76,3 \pm 3,4^*$	$36,8 \pm 1,3^{**}$ ^

Примечание: *Значения достоверны по отношению к данным контр. группы

**Значения достоверны по отношению к исходным данным

^Значения достоверны по отношению к группе с гормонотерапии ($P < 0,05-0,001$) выше, чем у женщин контрольной группы, составляя в среднем $25,5 \pm 1,3$ пг/мл ($P < 0,05$). Включение Протефлазида в комплексное лечение способствовало снижению IL-6 до значений контрольной группы- $22,6 \pm 1,2$ пг/мл. Как видно из данных табл.5.4, уровень IL-8 достоверно повышенный до лечения, после гормонотерапии наблюдалась тенденция к снижению. Достоверное снижение наблюдалось после иммунокорректирующего препарата Протефлазид, относительно исходных данных – $29,6 \pm 1,3$ пг/мл, ($P < 0,05$).

IL-18 у женщин лейомиоме маткисходно достоверно не различался от показателей контрольной группы. Однако после гормонотерапии уровень данного гормона достоверно повысился, составляя в среднем $78,7 \pm 4,1$ пг/мл, ($P < 0,05$). Включение иммуномодулятора в комплексную терапию способствовало достоверному снижению уровня данного цитокина, что составило в среднем $70,4 \pm 3,7$ пг/мл, ($P < 0,01$).

В наших исследованиях уровень IL-10 у женщин при лейомиоме был повышенным в 1,25 раза ($P < 0,05$). После проведенной гормонотерапии, уровень данного цитокина не изменился, составляя в среднем $17,5 \pm 1,0$ пг/мл. При подключении препарата Протефлазид, уровень данного цитокина составил в среднем $15,1 \pm 0,8$ пг/мл, что было достоверно ниже значений до лечения, $P < 0,05$.

Анализ результатов исследования показали, что уровень TNF-α у лейомиоме был повышенным в 2,3 раза - $79,3 \pm 3,8$ пг/мл, ($P < 0,01$). После проведенной гормонотерапии уровень TNF-α не изменился, составляя в среднем

76,8 ± 3,4 пг/мл, что в 2,2 раза выше данных контрольной группы, (P<0,05). А в группе женщин, которым в комплексную терапию добавили иммуномодулирующий препарат протекфлазид, уровень TNF-α снизился до контрольных значений и составил в среднем 36,8 ± 1,3 пг/мл, (P<0,01). Это значение было ниже не только по сравнению с исходными данными, но и с показателем женщин, которым проводили гормонотерапию.

Проведенные иммунологические исследования у женщин лейомиомеи жалобами на бесплодие в динамике комплексного лечения с включением иммуномодулятора протекфлазид показали, что в иммунной системе наблюдалась положительная динамика изученных параметров. Так, нормализовалось содержание лимфоцитов с маркером активации, нормализовался уровень лактоферрина, а также синтез изученных цитокинов.

Выводы: Таким образом, проведенное лечение с применением гормонотерапии способствовало положительной динамике клинических параметров, однако не повлияло на показатели иммунной системы. Подключение в комплексную терапию иммуномодулирующего препарат протекфлазид способствовало восстановлению измененных параметров иммунной системы, что, в свою очередь, позволило оптимизировать репродуктивное здоровье. Из числа обследованных лейомиоме протекавшей лейомиоме, после проведенного комплексного лечения, 60,0% забеременели и родили здоровых детей. Следовательно, включение в комплексное лечение препаратов с иммуномодулирующим действием свидетельствует о возможности их использования в качестве одного из элементов патогенетической терапии данного заболевания.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/References

1. Уханова Ю.Ю., Дикарева Л.В., Шварев Е.Г., Аюпова А.К. Инновационный подход к диагностике быстрорастущей миомы матки // Астраханский медицинский журнал. –2015. –Т. 10, № 3. –С. 106-114.
2. Фисюк В.А., Долока Д.С. Органосохраняющее лечение миомы матки // Здравоохранение Дальнего Востока. –2017. –№ 3 (73). –С. 39-43.
3. Негматуллаева М.Н., Хамдамова М.Т., Хотамова М.Т., Нарзуллоева Н.С. Консервативная миомэктомия у женщин репродуктивного возраста // Биология тиббиёт муаммолари 2019. №4 (113). С. 81-83.
4. Шамугия Н.М., Адамян Л.В., Сонова М.М. и др. Новое в лечении больных с миомой матки // Российский вестник акушера-гинеколога. –2015. –Т. 15, № 3. –С. 76-80.
5. Нарзуллаева Н.С., Абдурахманов М.М., Ихтиярова Г.А. Эффективность иммунокорректирующей терапии у женщин с миомой матки: Методические рекомендации. – Ташкент, 2019. – 25 и.
6. Шикеева А.А. Анализ потери гетерозиготности и микросателлитной нестабильности в дифференциальной диагностике лейомиосарком и пролиферирующих лейомиом матки // Архив патологии. – 2011. – Т. 73, № 4. – С. 47-50.
7. Шикеева А.А. Анализ молекулярно-генетических изменений для дифференциальной диагностики лейомиосарком и пролиферирующих лейомиом матки // Молекулярная медицина. – 2011. - № 6. – С. 38-43.
8. Нарзуллаева Н.С., Абдурахманов М.М., Орипова Ф.Ш. Клинические иммунологические аспекты миомы матки в сочетании с хроническим эндометритом // Тиббиётдаянги кун. № 4 (24) 2018. Узбекистан Р. 20- 22
9. Щербакова Л.А. Клинико-морфологические аспекты субмукозной миомы матки у женщин репродуктивного возраста // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2012. – Т. 12, №1. – С. 24-28.
10. Нарзуллаева Н.С., Абдурахманов М.М., Магзумова Н.М. Параметры гуморального звена иммунной системы у пациенток с миомой матки // Назарий ва клиник тиббиёт № 4 2018 Тошкент –С.91-93 (14.00.00; №3)
11. Нарзуллоева Н.С., Азамов Б. Effects of the cytokines in the development of myoma of the uterus in reproductive age of females // Сборник материалов первой Бухарской международной конференции студентов-медиков и молодежи №1-том 23-25 мая 2019, С. 604-605
12. Фаткуллин И.Ф., Баканова А.Р., Илизарова Н.А., Галеев А.А. Новые возможности лечения миомы матки у женщин при нарушении репродуктивной функции // Доктор.Ру. 2016. № 8-9 (125-126). –С. 32-37.
13. *NargizaNarzullaeva* Features of cytokine expression in serum of peripheral blood in women with uterine myoma /*NargizaNarzullaeva, NargizaMakzumovaMa'murAbdurakhmanov*//Fimsa 2018 Abstract Book “ Crosstalk between Innate and Adaptive Immunity in Health and Disease”10-13 November 2018 ,Mandarin Hotel ,Bangkok

14. Narzullaeva N.S. Gynecological and somatic history of women with uterine myoma according to retrospective analysis // J. Акушерство, гинекология и перенатология 2(86) 2021 с-38-42.
15. Carranza-Mamane B., Havelock J., Hemmings R. et al. The management of uterine fibroids in women with otherwise unexplained infertility // J. Obstet. Gynaecol. Can. - 2015. - Vol.37(3). - P.277-288.
16. Нарзуллоева Н.С., Азамов Б. Effects of the cytokines in the development of myoma of the uterus in reproductive age of females // Сборник материалов первой Бухарской международной конференции студентов-медиков и молодежи №1-том 23-25 мая 2019, С. 604-605
17. Chegini N. Proinflammatory and profibrotic mediators: principal effectors of leiomyoma development as a fibrotic disorder // Semin. Reprod. Med. - 2010. - Vol. 28(3). - P.180–203.
18. N.S. Narzullaeva, D.A. Musakhodzhaeva, M.M. Abdurakhmanov, G.A. Ikhtiyarova –Dynamics of cytokines as a result of exposure to phytoflavonoids in women with uterine myoma. Russian Immunological Journal Volume 13 (22), No. 2 2019 April June
19. Ikhtiyarova G.A., Tosheva I.I., Narzulloeva N.S. Causes of fetal loss syndrome at different gestation times. Asian J Res. 2017;3(3):13–31.
20. Ikhtiyarova, G.A. Causes of fetal loss syndrome at different gestation times / Ikhtiyarova G.A., IrodaTosheva, NargizaNasrullayeva // Asian Journal of Research. - 2017. - № 3 (3). - P.32-41.
21. Aarts J.W., Nieboer T.E., Johnson N. et al. Surgical approach to hysterectomy for benign gynaecological disease // Cochrane Database Syst Rev. - 2015. - 8:CD003677.