

НИИ АКУШЕРСТВА И ГИНЕКОЛОГИИ им. Д.О. ОТТА РАМН

Сельков С.А., Егорова В.Н.

**КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ РОНКОЛЕЙКИНА®**  
**(рекомбинантного интерлейкина-2)**  
**В ГИНЕКОЛОГИИ**

*Пособие для врачей*

*Рекомендовано Обществом акушеров-гинекологов  
Санкт-Петербурга и Северо-Западного региона*

Санкт-Петербург  
СИНЭЛ  
2017

ББК 57.15  
УДК 618  
С29

Авторы: С.А. Сельков, В.Н. Егорова

Под редакцией академика РАМН, заслуженного деятеля науки РФ,  
профессора Э.К. Айламазяна

### С.А. Сельков

Клинический опыт применения Ронколейкина® (рекомбинантного интерлейкина-2) в гинекологии: пособие для врачей / С.А. Сельков, В.Н. Егорова; НИИ акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта РАМН. – Санкт-Петербург: СИНЭЛ, 2017. – 108 с.

ISBN 978-5-91573-021-1

«Каталогизация перед публикацией», РНБ

В пособии обобщён опыт клинического применения Ронколейкина® при лечении ряда заболеваний репродуктивной системы женщин: наружного генитального эндометриоза, аденомиоза, гнойно-воспалительных заболеваний (в том числе, послеродовых), онкогинекологических заболеваний и заболеваний, передаваемых половым путём. В исследованиях различного дизайна продемонстрирована эффективность иммунотерапии рекомбинантным интерлейкином-2, доказана целесообразность и необходимость включения Ронколейкина® в комплексные схемы лечения гинекологических заболеваний.

Пособие предназначено для гинекологов, урологов, акушеров-инфекционистов, вирусологов, онкологов.

ISBN 978-5-91573-021-1

## СОДЕРЖАНИЕ

<b>ВВЕДЕНИЕ</b> .....	4
<b>РОНКОЛЕЙКИН® В ЛЕЧЕНИИ ГИПЕРПЛАСТИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ ЭНДОМЕТРИЯ И МИОМЕТРИЯ</b> .....	7
ЭНДОМЕТРИОЗ .....	8
➤ Наружный генитальный эндометриоз .....	9
➤ Аденомиоз .....	25
➤ Аденомиоз в сочетании с миомой матки .....	29
ГИПЕРПАЗИЯ И ПОЛИПЫ ЭНДОМЕТРИЯ .....	31
МИОМА МАТКИ .....	36
<b>РОНКОЛЕЙКИН® В ЛЕЧЕНИИ ОНКОГИНЕКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ</b> .....	39
➤ Рак шейки матки .....	39
➤ Рак яичников .....	48
➤ Опухолевые серозиты .....	52
<b>РОНКОЛЕЙКИН® В ЛЕЧЕНИИ ГНОЙНО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ГИНЕКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ</b> .....	56
<b>РОНКОЛЕЙКИН® В ЛЕЧЕНИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ, ПЕРЕДАВАЕМЫХ ПОЛОВЫМ ПУТЁМ</b> .....	64
ВИРУСНЫЕ ИНФЕКЦИИ .....	65
➤ Папилломавирусная инфекция .....	66
➤ Генитальный герпес .....	75
БАКТЕРИАЛЬНЫЕ ИНФЕКЦИИ .....	81
➤ Урогенитальный хламидиоз .....	81
➤ Урогенитальный микоплазмоз, уреоплазмоз .....	84
➤ Серорезистентность при сифилисе .....	87
ВУЛЬВОВАГИНАЛЬНЫЙ КАНДИДОЗ .....	89
СОЧЕТАННЫЕ ИНФЕКЦИИ .....	91
<b>РОНКОЛЕЙКИН® В ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ ЖЕНСКОГО ТРУБНО-ПЕРИТОНЕАЛЬНОГО БЕСПЛОДИЯ</b> .....	95
<b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ</b> .....	98
<b>ЛИТЕРАТУРА</b> .....	99

## ВВЕДЕНИЕ

Заболевания органов репродуктивной системы женщин представляют собой одну из серьёзнейших медико-социальных проблем современности. Широкая распространённость заболеваний женской половой сферы и негативное воздействие различных факторов инфекционной и неинфекционной природы на репродуктивную систему человека характеризует проблему оптимизации их лечения как одну из наиболее актуальных в современном мире.

По данным статистики первое место среди гинекологических заболеваний занимают воспалительные, инфекционная природа которых чрезвычайно разнообразна. При этом возникновение воспалительного заболевания зависит не только от вида и вирулентности микроба, но и от эффективности защитных сил организма и характера компенсаторных реакций. Факторы и механизмы, которые нарушают процессы, направленные на ограничение инфекции и удаление инфекционных агентов из организма, составляют основу иммунопатогенеза любых инфекционных заболеваний [59]. Прорыв защитных барьеров иммунитета, регуляторная дезорганизация иммунной системы, иммунодепрессия неспецифического и специфического иммунитета приводят к развитию вторичного иммунодефицита, наличие которого клинически проявляется диссеминацией инфекции, интоксикацией, нарушением процессов репарации. Неадекватность иммунного ответа и способность возбудителя «ускользать» от действия защитных иммунных механизмов часто приводят к персистенции инфекции и формированию хронических воспалительных и рецидивирующих процессов. От состояния иммунитета также зависит поддержание равновесия между процессами пролиферации и апоптоза клеток эндометрия. Нарушение сигнальных механизмов, реализуемых с участием цитокинов, в значительной степени определяет вероятность развития гипер- и неопластических процессов в органах женской репродуктивной системы. В настоящее время эти гормонально-зависимые заболевания, развивающиеся на фоне нарушения иммунного гомеостаза, становятся одной из ведущих проблем современной гинекологии.



**Рис. 1.** Участие иммунопатологических процессов в развитии гинекологических заболеваний

Известно, что в запуске и координации специфических факторов и механизмов иммунореактивности решающее значение имеют цитокины, в частности, интерлейкин-2 (IL-2). Дефицит эндогенного IL-2 может приводить к нарушениям в клеточной системе иммунитета, а также влиять на факторы естественной резистентности. Восстановление Т-клеточного пула и нормального функционирования системы иммунореактивности в этих условиях возможно только при проведении иммунозаместительной терапии экзогенным IL-2. Включение рекомбинантного IL-2 (Ронколейкина®) в комплексное лечение гинекологических заболеваний инфекционной и неинфекционной природы приводит к восстановлению иммунореактивности с последующим развитием каскада клеточно-опосредованных реакций иммунного ответа, купированию проявлений заболевания, снижению числа рецидивов и предотвращению хронизации процесса [33].

## **РОНКОЛЕЙКИН® В ЛЕЧЕНИИ ГИПЕРПЛАСТИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ ЭНДОМЕТРИЯ И МИОМЕТРИЯ**

При рассмотрении характерных черт эндометриоза и гиперплазии эндометрия выделяют ряд сходных особенностей. Как известно, структурные и морфофункциональные изменения в эндометрии определяются взаимодействием стероидных гормонов со специфическими рецепторами. Рост эндометрия (пролиферация) в 1-й половине менструального цикла происходит в результате действия эстрогенных гормонов. После овуляции во 2-ю (лютеиновую) фазу, когда уровень эстрогенов снижается, но возрастает содержание прогестерона, прекращается разрастание эпителия, усиливаются процессы сжатия клеток.

Патологическая пролиферация (разрастание) эндометрия происходит за счёт избытка эстрогенов первой фазы менструального цикла и недостатка прогестерона, который в норме должен подавить пролиферацию, во второй фазе. Нарушение указанного гормонального баланса приводит к удлинению первой фазы и сильным кровотечениям при отторжении эндометрия, при этом очень часто возможен заброс клеток эндометрия в окружающие ткани. Это может происходить и в норме, но иммунная система уничтожает эти клетки, не давая им прижиться в других тканях. В случае же эндометриоза отдельные клетки эндометрия, попадающие с током крови в различные органы и ткани, разрастаются и подчиняются тем же циклическим изменениям, что и остальной эндометрий.

Как эндометриоз, так и гиперплазия эндометрия представляют собой полиэтиологические заболевания и могут служить проявлением многих патологических состояний женского организма. В их развитии важную роль играют не только дисгормональные нарушения, но и инфекционный, и травматический факторы. Не менее важны механизмы, относящиеся к генетическому контролю и иммунологической регуляции, которые влияют на процесс деления клеток эндометрия. Повышенная пролиферация клеток и сбой

механизмов их запрограммированной гибели приводят к изменению баланса между разнонаправленными процессами пролиферации и апоптоза. [106, 166]. Нарушение межклеточных взаимодействий имеет немалое значение и обеспечивается различными медиаторами, в том числе и цитокинами [123, 163].

### ЭНДОМЕТРИОЗ

В настоящее время эндометриоз рассматривается не только как специфическое местное гинекологическое заболевание, но и как системный патологический процесс с нейроэндокринными и иммунными нарушениями. Существует несколько теорий формирования и развития заболевания. Главными причинами возникновения эндометриоза считают различные нарушения в гипоталамо-гипофизарной гормональной регуляции, расстройства иммунного статуса, а также наследственная предрасположенность, в результате приводящие к аномальной имплантации и росту эндометрия в экстрагенитальных очагах (рис. 2).

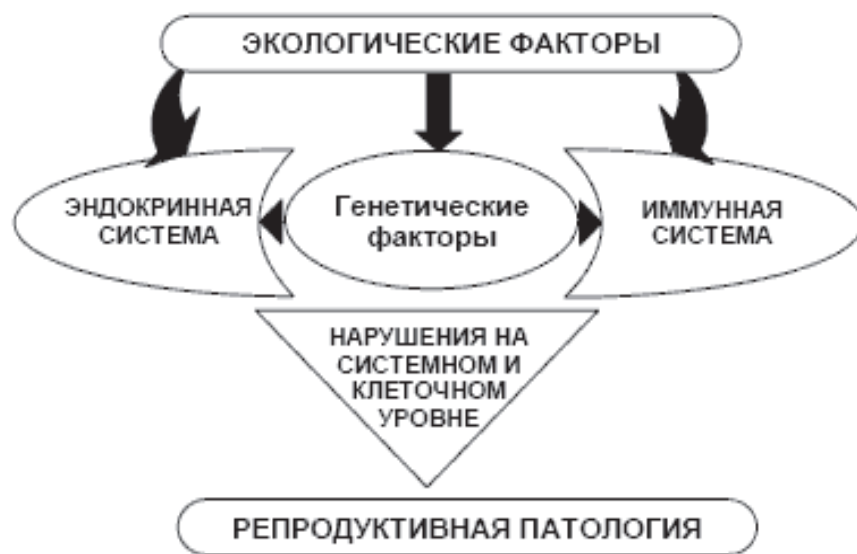


Рис. 2. Теории происхождения эндометриоза [М.И. Ярмолинская, 2007]

### НАРУЖНЫЙ ГЕНИТАЛЬНЫЙ ЭНДОМЕТРИОЗ

Комбинированный подход к лечению наружного генитального эндометриоза (НГЭ), включающий хирургическое лечение и медикаментозную противорецидивную терапию (гормональная терапия), является наиболее распространённым в настоящее время. Однако указанный метод не обладает достаточной эффективностью в снижении рецидивов заболевания, полной ликвидации его клинических проявлений и наступлении беременности у больных с бесплодием. Применение гормональной терапии также характеризуется высокой частотой побочных эффектов. Накопленные к настоящему моменту данные в отношении эффективности комбинированного лечения эндометриоза позволяют утверждать, что вне зависимости от используемого гормонального препарата положительный эффект от послеоперационной гормональной терапии практически у половины больных эндометриозом носит временный характер [62, 126, 127, 173]. Предположение о патогенетической значимости надзорных функций иммунной системы в регуляции процессов пролиферации и локализации клеток при эндометриозе было высказано ещё в 1995 году С.А. Сельковым и М.И. Ярмолинской. Дальнейшие исследования, проведённые в **НИИ акушерства и гинекологии им Д.О. Отта РАМН** (Санкт-Петербург), показали, что НГЭ сопровождается снижением цитотоксической активности НК-клеток периферической крови и перитонеальной жидкости, причём степень снижения коррелирует со степенью распространённости заболевания [166]. Также при всех степенях НГЭ достоверно снижается индуцированная продукция лейкоцитами периферической крови интерферонов  $\alpha/\beta$  и  $\gamma$ . Характерно 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 экстрагенитального эндометрия [64, 101].

Исследование, проведённое Н.В. Колесниковой с соавторами в **Кубанском государственном медицинском университете** (г. Краснодар), показало, что параллельно степени распространённости активного патологического процесса у больных НГЭ выявляется функциональная депрессия нейтрофильных гранулоцитов периферической крови и перитонеальной жидкости, максимально эффект проявлялся на локальном уровне [61]. Понимание важной роли иммунной системы в развитии эндометриоза наметило новые подходы к лечению этих больных.

Чрезвычайная важность локального взаимодействия компонентов иммунной системы и патологически изменённых клеток была продемонстрирована в исследовании, проведённом М.И. Ярмолинской в **НИИ акушерства и гинекологии им Д.О. Отта РАМН** [166]. Показано, что развитие системной воспалительной реакции при НГЭ проявляется достоверным повышением в перитонеальной жидкости (ПЖ) содержания провоспалительных хемокинов, увеличением количества макрофагов, снижением содержания Т-хелперов. При этом в качестве компенсаторной реакции на усиление пролиферативных процессов наблюдается возрастание количества цитотоксических Т-лимфоцитов в ПЖ. Однако в итоге происходит развитие иммунного ответа по Th2-типу, что свидетельствует о неэффективности воспалительной реакции при данном заболевании [166].

Таким образом, на основании клинико-иммунологических данных доказана необходимость проведения иммуномодулирующей терапии. Весьма актуальной представляется изучение возможностей селективной стимуляции защитных функций мононуклеарных фагоцитов и цитотоксических лимфоцитов с использованием активирующих цитокинов.

В рандомизированном контролируемом клиническом исследовании эффективности иммунотерапии при НГЭ, проведённом Н.Л. Крамарева в **Санкт-Петербургском государственном университете** на базе **НИИ акушерства и гинекологии им Д.О. Отта РАМН** (Санкт-Петербург), было обследовано 205 пациенток с различной степенью распространённости процесса. Контрольную группу составили 45

здоровых женщин репродуктивного возраста [64]. Ронколейкин<sup>®</sup> вводили внутривенно в суточной дозе 0,5 мг трёхкратно с перерывом в 1 день, начиная с первых суток послеоперационного периода. Ронколейкин<sup>®</sup> применяли как в режиме монотерапии, так и в сочетании с гормональной терапией. Комбинированное лечение с использованием Ронколейкина<sup>®</sup> приводило у всех больных с НГЭ к увеличению активности натуральных киллеров (возрастание цитотоксического индекса на 10,7%,  $p < 0,05$ ), а также сопровождалось увеличением индуцированной продукции интерферонов  $\alpha/\beta$  и  $\gamma$  до уровней аналогичных показателей, характерных для здоровых женщин.

Нормализация показателей иммунитета сочеталась с клиническим улучшением результатов лечения. Наблюдалось уменьшение или полное исчезновение болей. Лапароскопическое обследование через год 5 пациенток с IV степенью НГЭ в анамнезе не выявило очагов эндометриоза. Применение Ронколейкина<sup>®</sup> в послеоперационном периоде повысило частоту наступления беременности у женщин, страдающих бесплодием: при монотерапии Ронколейкином<sup>®</sup> беременность наступила в 35,7% случаев, при гормональной терапии – в 20,5% случаев, при сочетанной терапии (Ронколейкин<sup>®</sup> + гормональная терапия) – в 38,0% случаев.

Патогенетическая целесообразность применения Ронколейкина<sup>®</sup> для оптимизации ведения послеоперационных больных НГЭ продемонстрировано Е.Г. Черновой в рандомизированном контролируемом клиническом исследовании, выполненном в **Российском государственном медицинском университете** (Москва) [157, 158]. В исследование были включены 128 пациенток, поступивших для проведения оперативного лечения ввиду безуспешности лечения гормональными препаратами. Все больные ранее были подвергнуты гормональной терапии, длительность которой составила, в среднем, 8 месяцев. Больные характеризовались различной степенью распространённости процесса – от I до IV степени, а также высокой частотой бесплодия от 3-х и более лет. Пациентки, включённые в исследование, были условно разделены на 2 клинические группы:

пациентки I-ой (основной) группы (n=88) получали в послеоперационном периоде комплексное гормональное лечение с применением Ронколейкина®; пациенткам II-ой (сравнительной) группы (n=40) была назначена только гормональная терапия. Группу контроля составили 30 практически здоровых фертильных женщин. Ронколейкин® вводили 3 раза по 0,5 мг: в день операции и на 3-и и 5-е сутки после оперативного лечения. Препарат применяли в сочетании с золадексом.

При сочетанной терапии Ронколейкином® и золадексом был достигнут наиболее важный показатель эффективности лечения – нормализация способности к продукции IFN-γ и уровня NK-клеток. В группе больных, не получавших Ронколейкин® (II-я группа), нормализации показателей иммунного статуса не наблюдали. Клиническая эффективность терапии больных НГЭ была выше в основной группе, чем в группе сравнения. Амбулаторное наблюдение за больными показало, что через 12 мес. после операции в I-ой группе жалобы на дисменорею были у 9,7%, на диспареунию – у 13,0% пациенток. В группе, пролеченных только золадексом (II-я группа), соответственно – 66,6% и 39,1%. Применение Ронколейкина® способствовало профилактике и лечению спаечного процесса, характерного для больных НГЭ. Купирование проявлений НГЭ и спаечного процесса приводило к преодолению бесплодия: из 26 больных I-ой группы, страдающих бесплодием, у 12 (46,2%) беременность наступила спустя 12-18 мес. Их обследование после родоразрешения не обнаружило признаков эндометриоза и спаечного процесса. Кроме того, обращает на себя внимание почти полная регрессия психоэмоциональных расстройств у больных основной группы (при 40% в группе сравнения).

Необходимость повышения цитотоксического потенциала перитонеального микроокружения для успешного лечения НГЭ была показана в исследовании М.И. Ярмолинской и С.А. Селькова (**НИИ акушерства и гинекологии им Д.О. Отта РАМН**, Санкт-Петербург). С этой целью в послеоперационном периоде больным НГЭ назначали

Ронколейкин® в суточной дозе 0,5 мг внутривенно капельно, трехкратно через день. Под наблюдением находилось 193 пациентки с НГЭ.

У всех больных использование Ронколейкина® привело к достоверному увеличению цитотоксической активности NK-клеток до значений, соответствующих показателям контрольной группы ( $49,3 \pm 1,3\%$ ,  $p < 0,01$ ). Также отмечено достоверное повышение способности лимфоидных клеток к продукции IFN-α/β и IFN-γ после лечения. При этом указанный прирост продукции интерферонов был более значим при тяжёлых степенях распространённости эндометриоза (расчёт проводили с использованием коэффициента стимуляции). Клинический эффект терапии характеризовался стойким уменьшением болевого синдрома и снижением частоты рецидивов НГЭ [167].

В период с 2004 по 2008 гг. на базе **НИИ акушерства и гинекологии им Д.О. Отта РАМН** (Санкт-Петербург) и **Ставропольской государственной медицинской академии** Р.В. Павловым и С.А. Сельковым проведено простое «слепое», рандомизированное, плацебо-контролируемое клиническое исследование эффективности монотерапии Ронколейкином® в профилактике рецидивов заболевания и восстановления фертильности у больных НГЭ после лапароскопической коагуляции очагов [99, 100]. Исследование включало 80 больных НГЭ II-III степени распространения по классификации rAFS. 40 из них (основная группа) в качестве противорецидивной терапии получали Ронколейкин® в течение 1 месяца. Сразу же после проведения лапароскопической коагуляции очагов НГЭ 0,5 мг Ронколейкина®, разведённого в 10 мл физиологического раствора, вводили в брюшную полость путём орошения брюшины малого таза через полихлорвиниловый катетер. Внутривенные инфузии Ронколейкина® по 0,5 мг осуществляли на 2-е и 4-е сутки после операции и в последующем – 2 раза в неделю по 28-е сутки после операции. Курсовая доза препарата составила 4 500 000 МЕ. Группу сравнения составили 40 больных, которым вместо Ронколейкина® вводили в брюшную полость и внутривенно физиологический раствор, а также после лапароскопии вводили

внутримышечно Бусерилин-депо 1 раз в месяц в течение 6 месяцев. Иммунологический статус у больных оценивали через 1 месяц после лапароскопии в основной группе (завершение курса Ронколейкина®) и через 6 месяцев после лапароскопии в группе сравнения (завершение курса Бусерилин-депо).

Использование Ронколейкина® способствует значительному увеличению количества иммунокомпетентных клеток, участвующих в реализации Th1-иммунного ответа, исходно сниженного у больных НГЭ; также формируется тенденция к нормализации повышенной активности макрофагов [101]. По завершении курса лечения (1 мес. после операции) в основной группе достоверно возросло относительное и абсолютное содержание CD3+, CD4+, CD8+, CD16+ и CD25+ лимфоцитов, а также активность нейтрофилов периферической крови по данным спонтанного и стимулированного НСТ-теста. При учёте через 6 мес. после завершения курса Ронколейкина® наблюдалась нормализация основных иммунологических показателей. Согласно полученным данным после завершения курса Бусерилин-депо не отмечалось достоверных изменений в составе иммунокомпетентных клеток по сравнению с исходными значениями.

Максимальный клинический эффект в отношении симптомов НГЭ на фоне применения Ронколейкина® наступает гораздо раньше, чем на фоне применения гормональной терапии – 4 и 9 мес. после операции, соответственно. Противорецидивный эффект Ронколейкина® был сравним с таковым у пациенток, получавших Бусерилин-депо после операции, однако выгодно отличался от последнего отсутствием побочных эффектов.

В основной группе после монотерапии Ронколейкином® зарегистрировано сокращение продолжительности и интенсивности болевого синдрома в послеоперационном периоде и более ранний регресс болевого синдрома и психоэмоциональных нарушений НГЭ. В целом, терапия Ронколейкином® снижает частоту рецидивов болевого синдрома в 2 раза, способствует нормализации менструального цикла у 90% пациенток и преодолению вторичного бесплодия.

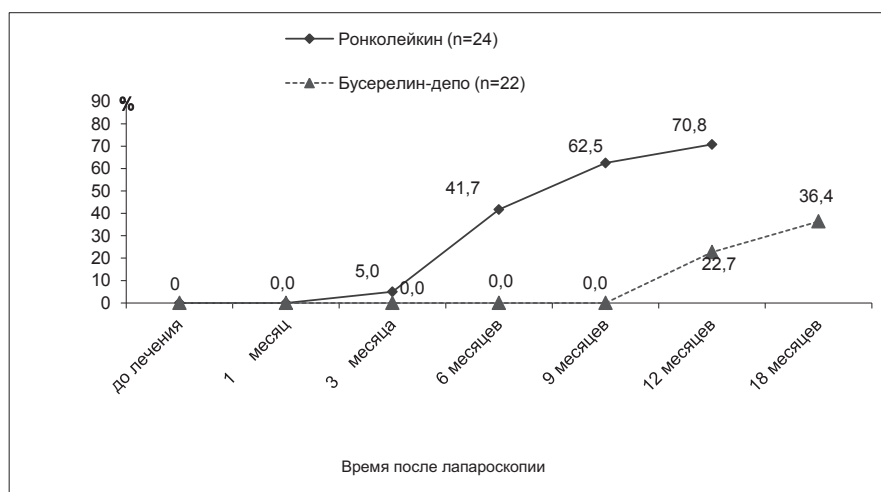
Обнаружены достоверные различия в частоте спаечного процесса после выполнения контрольной лапароскопии. На фоне применения Ронколейкина® в сравнении с гормональной терапией спаечный процесс проявлялся в 4 раза реже – 10% против 37,5%. Уменьшалась частота выявления непроходимости маточных труб: односторонняя непроходимость зарегистрирована у 6,9% больных против 29,4% и двусторонняя непроходимость – у 3,4% больных против 14,7% после применения Бусерилин-депо.

Восстановление репродуктивной функции пациенток с бесплодием, ассоциированным с НГЭ, приводит к наступлению беременности в течение 12 мес. в 70,8% случаях против 22,7% при гормонотерапии (рис. 3). После проведённого лечения жалобы на бесплодие сохранялись в 2 раза чаще у женщин после гормонотерапии в отличие от иммунотерапии Ронколейкином®.

Аналогичные результаты по эффективности применения Ронколейкина® в комплексном лечении бесплодия при наружном генитальном эндометриозе были получены Д.В. Аксёненко в **Ставропольской государственной медицинской академии**. 500 000 МЕ (0,5 мг) Ронколейкина® вводили в брюшную полость (путём орошения) после хирургического удаления очагов НГЭ. Затем со 2-х суток послеоперационного периода больные получали по 0,5 мг препарата каждые 4 дня, N8. Курсовая доза составила 4 500 000 МЕ (4,5 мг) [1].

Влияние иммунотерапии Ронколейкином® на частоту рецидивов спаечного процесса малого таза при НГЭ изучено Р.В. Павловым (**Астраханская государственная медицинская академия**) и А.Р. Пыдра (**Ставропольская государственная медицинская академия**) [102, 115]. Под наблюдением находилось 50 больных со спаечным процессом малого таза, ассоциированным с НГЭ. Средний возраст составлял 29,2±0,7 лет. Все женщины были сопоставимы по возрасту, анамнезу, гинекологической и экстрагенитальной патологии, степени распространения НГЭ и спаечного процесса малого таза. Основными жалобами были бесплодие (76,0%) и болевой синдром (92,0%). В зависимости от характера проводимой терапии в послеоперационном

периоде больные были распределены на две группы. Пациенткам 1-й группы (основная группа, n=24) после хирургического удаления очагов НГЭ вводили в брюшную полость Ронколейкин® трёхкратно по 0,5 мг с интервалом в 1 день, затем больные в течение 6 мес. получали Бусерелин-депо (агонист ГнРГ). Противорецидивная терапия НГЭ больных 2-й группы (группа сравнения, n=26) в послеоперационном периоде включала Бусерелин-депо в течение 6 мес. [102].



**Рис. 3.** Частота наступления беременности у больных бесплодием, ассоциированным с НГЭ [Р.В. Павлов, С.А. Сельков, 2008]

До начала лечения у всех больных была выявлена иммунная дисфункция: в периферической крови (ПК) наблюдали увеличение количества моноцитов и продукции ими TNF-α, IL-6 и IL-8 при одновременном снижении количества CD3+, CD4+, CD16+, CD25+ лимфоцитов и продукции ими IFN-γ. Через 1 мес. после лечения у женщин основной группы наблюдали повышение количества CD4+, CD16+, CD25+ лимфоцитов, а также продукции IL-2 и IFN-γ мононуклеарными клетками ПК по сравнению с пациентками группы сравнения.

Определение частоты возврата клинических проявлений заболевания оценивали через 12 мес. после завершения лечения. Болевой синдром был зарегистрирован у 4 (16,7%) женщин основной группы и у 8 (30,8%) женщин группы сравнения. По окончании 12 мес. наблюдения беременность наступила после проведения иммунотерапии (1-я группа) у 63,2% женщин, страдающих бесплодием, и у 35% больных с бесплодием, не получавших иммунотерапию (2-я группа). Наличие спаечного процесса было выявлено 12,5% и 30,8% пациенток 1-й и 2-й групп, соответственно. В итоге, применение в послеоперационном периоде у больных спаечным процессом малого таза при НГЭ позволило снизить частоту возврата болевого синдрома в 2 раза, частоту рецидивов спаечного процесса малого таза в 2,5 раза и увеличить восстановление репродуктивной функции в 2 раза [102].

Сравнительное изучение эффективности противорецидивного лечения спаечного процесса, ассоциированного с НГЭ, с использованием Ронколейкина® и противоспаечного геля «Intercoat», проведённого А.Р. Пыдра в **Ставропольской государственной медицинской академии**, также показало преимущество применения иммунотерапии [115].

В **Ставропольской государственной медицинской академии** Р.В. Павловым проведено сравнение эффективности иммунотерапии Ронколейкином® или Реафероном-ЕС и традиционной гормонотерапии препаратом Бусерелин-депо. В исследовании участвовало 120 больных НГЭ, которые были разделены на три группы, по 40 пациенток в каждой [101, 126]. Препараты применяли в составе комплексной терапии после хирургического удаления очагов НГЭ. Учитывая важную роль локальных иммунных нарушений при НГЭ, больным I группы Ронколейкин® вводили сразу после операции непосредственно в брюшную полость в дозе 0,5 мг, а затем – внутривенно по 0,5 мг на 2-е, 4-е, 8-е, 12-е, 16-е, 20-е, 24-е, 28-е сутки. Больным II группы после операции вводили в брюшную полость Реаферон-ЕС в дозе 1 000 000 МЕ, а затем внутримышечно по 1 000 000 МЕ на 2-е, 4-е, 7-е, 10-е, 13-е, 16-е, 19-е, 22-е, 25-е, 28-е сутки. Больные III (контрольной) группы

получали после операции Бусерилин-депо по 3,75 мг каждые 28 дней в течение 6 месяцев.

Иммунологическое обследование через 6 мес. после операции показало, что в III (контрольной) группе клеточный состав иммунокомпетентных клеток периферической крови не отличался от исходных показателей. В то же время в I и II группах, получавших селективную иммунотерапию, относительное количество CD3+, CD4+, CD8+ лимфоцитов соответствовало нормальным значениям.

Интенсивность и продолжительность болевого синдрома в послеоперационном периоде была меньше после применения Ронколейкина<sup>®</sup>, чем Реаферона-ЕС или Бусерилин-депо. В течение 12 мес. после завершения лечения количество рецидивов болевого синдрома составило: в I группе (Ронколейкин<sup>®</sup>) – 17,5%, во II группе (Реаферон-ЕС) – 22,5%, в III группе (Бусерилин-депо) – 32,5%. На фоне селективной иммунотерапии частота возникновения спаечного процесса, связанного с хирургическим вмешательством, снизилась в 3 раза, а частота наступления беременности увеличилась практически в 2 раза по сравнению с гормональным лечением.

Схема интраперитонеального и системного введения Ронколейкина<sup>®</sup> в сочетании с гормонотерапией была применена И.И. Куценко и А.Г. Чобаян при лечении 40 больных перитонеальным эндометриозом I-II степени распространения в **Кубанском государственном медицинском университете** (г. Краснодар). После окончания курса иммунотерапии беременность наступила у 86,9% больных, полностью купирована диспареуния, отмечалось исчезновение тазовых болей у 93,3% пациенток, восстановление менструальной функции – у 99,0% больных [70, 159].

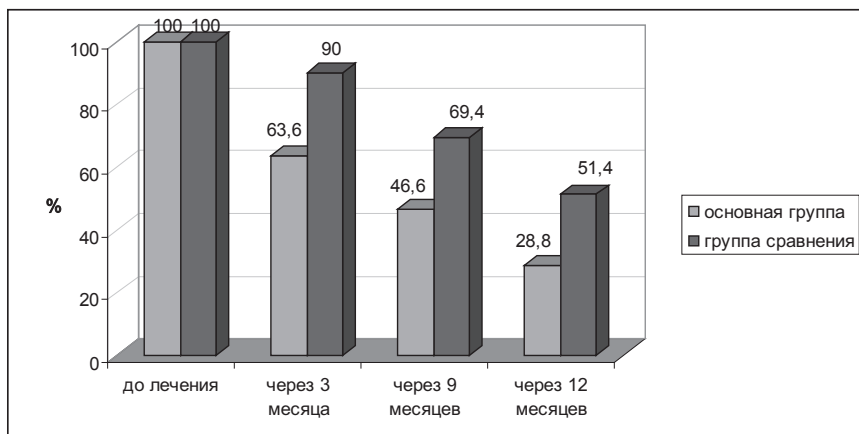
Обоснованность и эффективность сочетанного системного и местного применения Ронколейкина<sup>®</sup> в терапии больных с начальными стадиями НГЭ, сопряжённого с бесплодием, в дальнейшем было подтверждено в исследовании А.Г. Чобаян (**Кубанский государственный медицинский университет**, г. Краснодар), в котором участвовало 145 женщин в возрасте от 20 до 39 лет [160]. Из них I стадия НГЭ наблюдалась у 69, II – у 76 больных. При этом у пациенток

I группы неактивный процесс был выявлен у 32 и активный – у 37 женщин; соответствующие цифры для пациенток 2 группы составили 10 и 66, соответственно. Для оценки эффективности лечения были сформированы две группы: основная (n=73) и группа сравнения (n=72). Включение больных в клинические группы проводили методом случайной выборки, в результате чего достоверных различий между группами по основным параметрам выявлено не было.

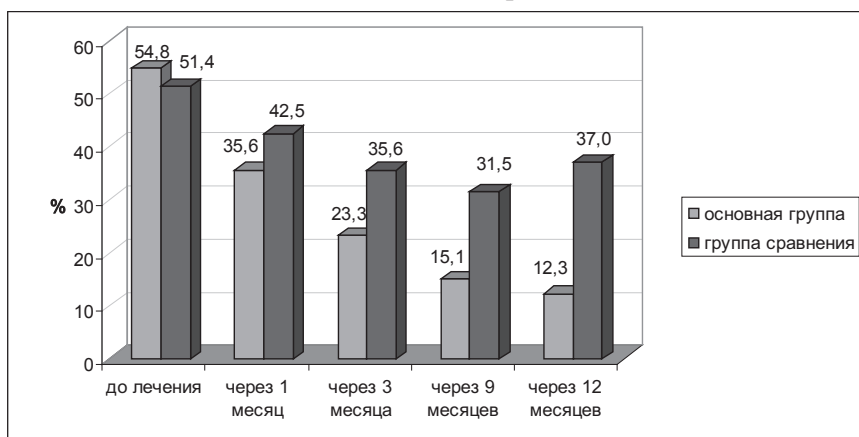
Традиционная терапия, включающая лапароскопическое удаление и/или коагуляцию эндометриоидных гетеротопий, входила в состав комплексного лечения всех больных. Гормонотерапию в течение 6 мес. получали только пациентки с активными формами НГЭ. Больным основной группы в комплексное лечение дополнительно был включён Ронколейкин<sup>®</sup>, который вводили местно и системно. Местное (внутрибрюшинное) введение препарата осуществляли непосредственно после хирургической санации и на 2-е сутки послеоперационного периода по 0,25 мг в 50 мл физиологического раствора. Одновременно с местным введением и на 4-е сутки послеоперационного периода больные получали Ронколейкин<sup>®</sup> подкожно по 0,5 мг в 2 мл воды для инъекций в 4 точки передней брюшной стенки (по 0,5 мл в каждую точку).

Сравнительную оценку эффективности лечения проводили в динамике: в течение года на фоне проводимой терапии и после её окончания через 1, 3, 9 и 12 мес. Клиническими критериями эффективности проводимой терапии начальных стадий НГЭ, сопряжённого с бесплодием, служили: восстановление детородной функции, купирование клинических симптомов и отсутствие рецидивов в период наблюдения.

Проведённый сравнительный анализ клинической эффективности комплексного лечения показал, что после окончания курса терапии в обеих группах имеется положительная клиническая динамика, хотя степень выраженности клинической эффективности в зависимости от метода терапии значительно различалась.



**Рис. 4.** Динамика бесплодия у больных начальными стадиями НГЭ в зависимости от вида терапии [А.Г. Чобанян, 2009]

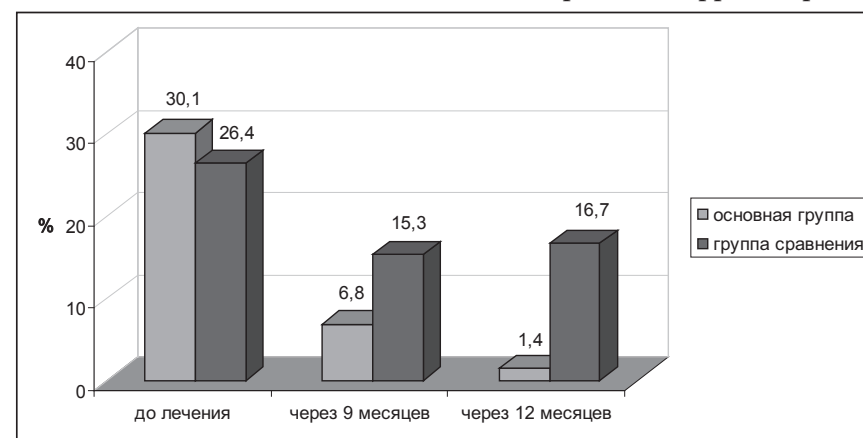


**Рис. 5.** Динамика симптома тазовой боли у больных начальными стадиями НГЭ в зависимости от вида терапии [А.Г. Чобанян, 2009]

К концу года жалобы на бесплодие сохранялись достоверно чаще в группе больных, получавших традиционную терапию (рис. 4). При этом восстановление детородной функции не зависело ни от стадии НГЭ, ни от активности процесса. Беременность в 1,5 раза чаще наступала у пациенток, получавших Ронколейкин® – 71,2% (n=52) vs 48,6% (n=35).

Также отмечена достоверная разница между группами в динамике болевого синдрома, который сопутствует активному НГЭ. Исчезновение симптома тазовых болей у пациенток, получавших Ронколейкин®, наблюдался в более чем 2 раза чаще (рис. 5).

По симптому диспареунии обнаружилась ещё более выраженная разница между группами. Данный симптом полностью отсутствовал после 3-х месяцев терапии с Ронколейкином® у пациенток с активным НГЭ I и II стадии. В то же время при традиционной терапии рецидив состояния к концу года отмечен в 3-х случаях (4,1%). Те же тенденции отмечены для динамики симптомов альгоменореи и меноррагии (рис. 6).



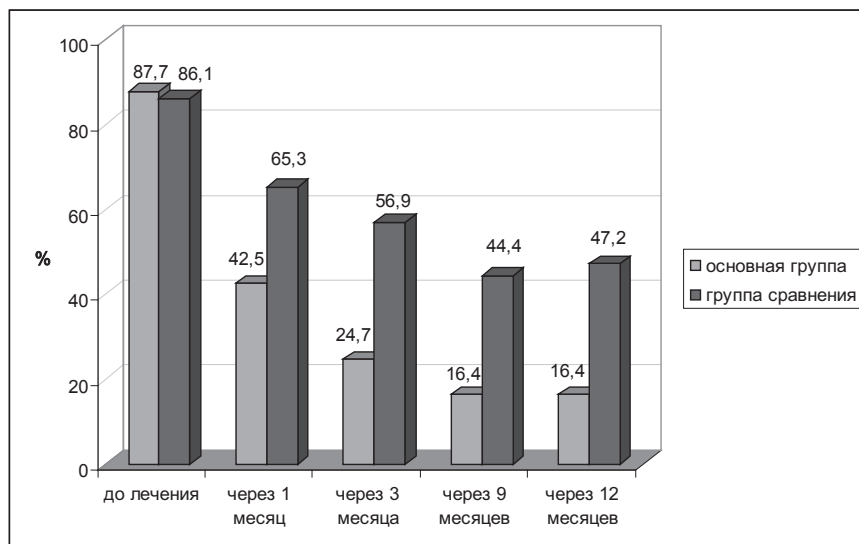
**Рис. 6.** Динамика симптома меноррагии у больных начальными стадиями НГЭ в зависимости от вида терапии [А.Г. Чобанян, 2009]

На фоне введения Ронколейкина® у всех больных наблюдали выраженную положительную динамику восстановления психоэмоционального состояния. Однако, в целом, восстановление психоэмоционального статуса при терапии с применением Ронколейкина® происходило в 1,8 раза чаще в сравнении с традиционным лечением (рис. 7).

По данным проведённого иммунологического исследования установлено, что использование маркёров CD11b+, CD16+, CD25+, CD95+ и коэффициента мобилизации оксидазной биоцидности

нейтрофилов в периферической крови возможно в качестве дополнительных критериев распространённости и активности начальных стадий НГЭ или, сопряжённого с бесплодием, а также для мониторингирования функциональной активности нейтрофильных гранулоцитов (НГ) на фоне проводимой терапии.

При сравнительном анализе клинической и иммунологической эффективности предлагаемой терапии отмечалось, что достигнутая нормализация показателей функционирования системы НГ в периферической крови сочеталась с клиническим уменьшением симптомов НГЭ или с их полным устранением с одновременным восстановлением фертильности [160].



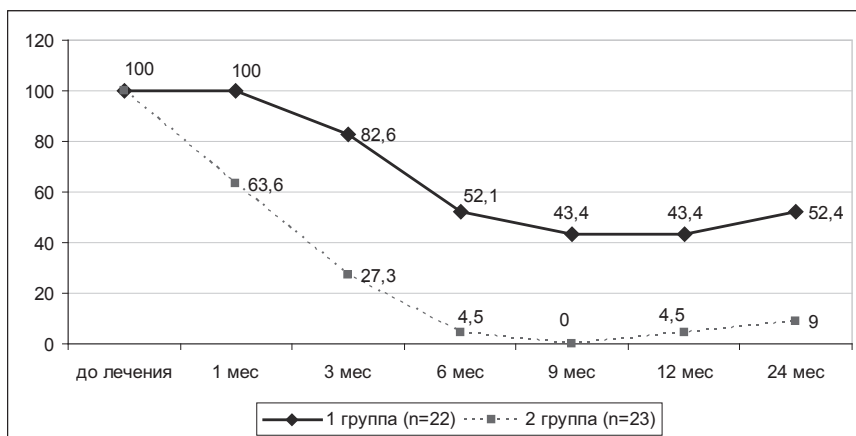
**Рис. 7.** Динамика регресса психоэмоциональных нарушений у больных начальными стадиями НГЭ в зависимости от вида терапии [А.Г. Чобанян, 2009]

В серии работ, проведённых в **НИИ акушерства и гинекологии им Д.О. Отта РАМН** (Санкт-Петербург) Д.З. Цицкарава с соавторами, была исследована эффективность иммуномодулирующей терапии Ронколейкином® в комбинированном лечении больных с глубоким инфильтрирующим эндометриозом (ГИЭ) [153-156]. С 2014 по 2016 гг.

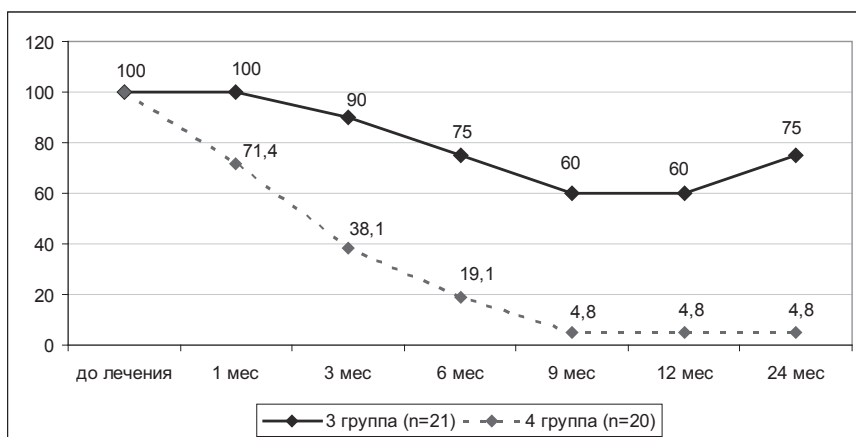
было обследовано и пролечено 103 пациентки с ГИЭ, которые были разделены на 4 опытные группы по 20 человек, контрольная группа включала 23 пациентки без гинекологической патологии. В послеоперационном периоде все больные (n=80) получали стандартную гормональную терапию, включающую агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона – аГнРГ (n=40, 1-я и 3-я группы) или диеногест (n=40, 2-я и 4-я группы). Половине из обследованных больных в дополнение к гормональной терапии назначали Ронколейкин® (3-я и 4-я группы). Препарат вводили в дозе 0,5 мг интраоперационно, интраперитонеально и далее в той же дозировке внутривенно трижды через сутки. Проведённые исследования подтвердили патогенетическую обоснованность применения Ронколейкина® в лечении ГИЭ. Сочетанная иммуногормональная терапия уменьшала выраженность болевого синдрома и повышала уровень активированных NK-клеток, необходимых для элиминации эндометриoidных очагов.

Клиническая эффективность различной медикаментозной терапии рецидивов синдрома хронической тазовой боли (СХТБ) при перитонеальном эндометриозе (ПЭ) была изучена Р.А. Мусольянц, И.И. Куценко с соавт. в **Кубанском государственном медицинском университете** (г. Краснодар) [93]. Было обследовано 86 больных с ПЭ II-III стадии в возрасте 25-42 лет с рецидивом ХТБ, интенсивность которой колебалась от 4 до 9 баллов по визуально-аналоговой шкале (ВАШ). Помимо ХТБ у 27 (31,3%) пациенток присутствовала дисменорея, у 13 (15,1%) – диспареуния, сочетание нескольких симптомов – у 38 (44,7%), нарушения психоэмоциональной сферы – у 100% женщин. Все пациентки были разделены на 4 клинические группы. У пациенток 1 и 2 групп интенсивность ХТБ составила 4-6 баллов по ВАШ (умеренная ХТБ), а у больных 3 и 4 групп – 7-10 баллов по ВАШ (выраженная ХТБ). Все больные получали диеногест в течение 6 мес. (умеренная ХТБ) или 9 мес. (выраженная ХТБ). В дополнение к диеногесту больным 1 и 3 групп назначали Ронколейкин® по 0,5 мг внутривенно трижды через день.

После окончания основной терапии все больные получали диеногест-содержащие КОК (комбинированные оральные контрацептивы) до 24 мес. в циклическом режиме. Эффективность проводимой терапии оценивалась в динамике: через 1, 3, 6, 9, 12, 24 мес. (на фоне проводимой терапии и далее в течение 2-х лет).



**Рис. 8.** Динамика доли пациентов с СХТБ умеренной интенсивности при ПЭ в зависимости от метода лечения [Р.А. Мусольянц, 2015]



**Рис. 9.** Динамика доли пациентов с СХТБ выраженной интенсивности при ПЭ в зависимости от метода лечения [Р.А. Мусольянц, 2015]

Использование сочетания диеногеста и Ронколейкина® у больных с рецидивом СХТБ, обусловленного ПЭ, позволило по сравнению с монотерапией диеногестом снизить в 1,5 раза частоту повторных рецидивов СХТБ, купировать в 3,5 раза быстрее болевой синдром, снизить на 2-4 балла интенсивность боли и устранить в 2-3,2 раза чаще психоэмоциональные нарушения (рис. 8 и рис. 9).

Анализ клинической динамики сравниваемых видов терапии у больных с рецидивами ХТБ при ПЭ показал, что комплексная терапия в виде сочетания «IL-2+диеногест» оказалась более эффективной и предпочтительной [94].

Таким образом, результаты проведенных исследований подтвердили патогенетическую обоснованность выбора Ронколейкина® для иммуностропной терапии больных с НГЭ и показали, что введение препарата в состав комплексного лечения НГЭ является эффективным способом коррекции нарушений иммунитета, эффективно купирует клинические проявления НГЭ и снижает частоту его рецидивов.

#### АДЕНОМИОЗ

Многогранность патогенеза аденомиоза (внутреннего эндометриоза) определяет различные подходы к его лечению. Оперативные вмешательства при аденомиозе носят радикальный характер, но довольно часто не приводят к излечению заболевания. Современные принципы терапии аденомиоза основываются на представлении об этом заболевании как гормонозависимом, развивающемся на фоне нарушенного иммунного гомеостаза. Гормональная терапия не ликвидирует болезнь, а только подавляет, не предотвращая её повторных проявлений. В то же время нарушения в функционировании системы клеточного иммунитета, (Т-клетки, НК-клетки, макрофаги) обуславливают процесс имплантации и прогрессивной пролиферации эктопического эндометрия [60]. В свою очередь, известно, что функциональная активность компонентов клеточного иммунитета, в значительной степени, регулируется интерлейкином-2, что указывает на целесообразность и патогенетическую обоснованность применения рекомбинантного

интерлейкина-2 (препарат Ронколейкин®) в комплексной терапии аденомиоза.

На базе **Кубанского государственного медицинского университета** (г. Краснодар) А.Е. Лузум и А.Е. Хорольской проведена клинико-иммунологическая оценка эффективности применения Ронколейкина® в комплексной терапии аденомиоза [82, 83, 150-152]. Обследовано 88 больных аденомиозом I и II степени, которые были разделены на 2 группы. I группа (контрольная, n=44) получала традиционную гормональную терапию неместраном в непрерывном режиме – 2 раза в неделю в течение 6 месяцев, начиная с 1-го дня менструации, наступившей после проведения гистероскопии (ГС) с раздельным диагностическим выскабливанием матки (РДВМ). II группа (основная, n=44) получала в дополнение к традиционной терапии на 2, 3, 6, 9 и 11 дни после проведения ГС с РДВМ Ронколейкин®, который назначали местно (орошение полости матки 0,25 мг препарата в 50 мл физиологического раствора) и системно (0,5 мг препарата в 2 мл раствора подкожно по 0,5 мл в 4 точки передней брюшной стенки). Комплексную гормональную терапию пациентки II группы получали в те же сроки и аналогично больным I группы. Клиническую эффективность оценивали в динамике: на фоне проводимой терапии и в течение года после её окончания (через 3, 6 и 12 месяцев), а иммунологическую эффективность – через 2 недели после завершения иммунотерапии Ронколейкином® (перед назначением гормональной терапии) и сразу же после её окончания.

Положительная клиническая динамика наблюдалась у больных обеих групп по всем клиническим проявлениям аденомиоза (меногеморрагический и метрогеморрагический синдром, болевой синдром, нарушение психоэмоциональной сферы, бесплодие), но степень выраженности клинической эффективности в зависимости от метода терапии в значительной степени отличалась. Клиническая и морфологическая эффективность предлагаемого комплексного лечения аденомиоза превосходит традиционную гормональную терапию по ряду параметров: восстановление менструальной функции в течение

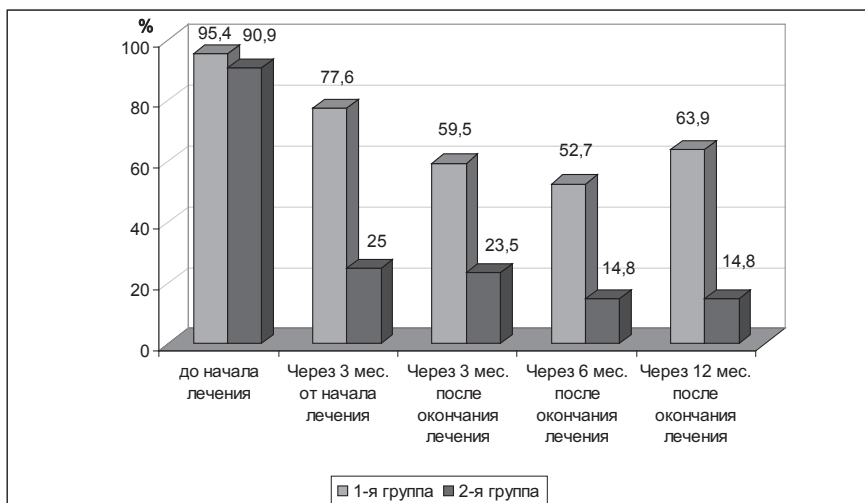
первых 6 мес. после окончания лечения – в 1,8 раза; ликвидация болевого синдрома – в 1,7 раза; уменьшение размеров матки – в 1,6 раза. Достоверное восстановление психоэмоционального состояния у больных II группы отмечалось уже на фоне терапии, в то время как у пациенток I группы улучшение психоэмоционального статуса было достигнуто только через 6 мес. после окончания лечения. Наблюдение за этими больными в последующие полгода выявило ухудшение состояния у 8,3% женщин (рис. 10) [150, 151].

Положительная динамика отмечалась на фоне проводимого курса терапии в первые 6 мес. после его отмены, в дальнейшем состояние пациенток основной группы стабилизировалось, рецидивы заболевания отсутствовали; в группе сравнения наблюдались рецидивы заболевания по разным признакам в 4,5%-20,5% случаев (от 2 до 9 пациенток).

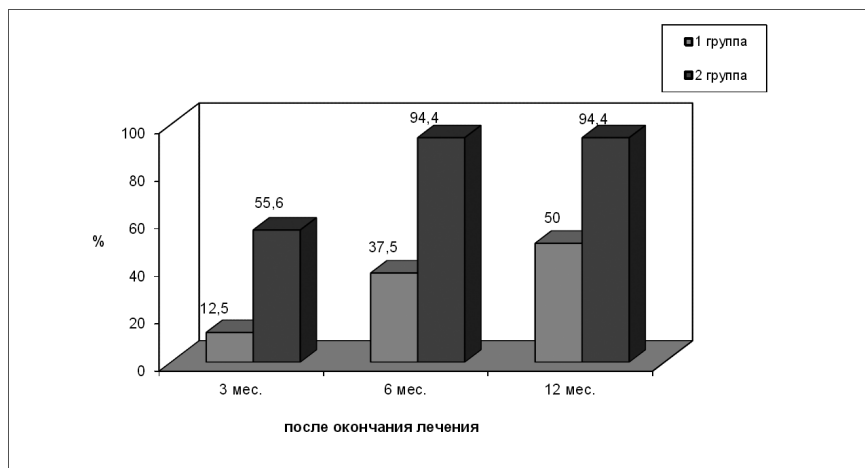
Наиболее достоверным критерием, отражающим восстановление репродуктивной системы у женщин, является наступление беременности. После применения Ронколейкина® смогли забеременеть 94,4% (17 из 18) женщин основной (II группы) в отличие от пациенток, получавших традиционную терапию, (I группа), где эта возможность осуществилась только в 50% (8 из 16) случаев ( $p<0,01$ ) (рис. 11).

Проведённое исследование показало, что системное и местное применение Ронколейкина® в комплексной терапии аденомиоза приводит к восстановлению активности Т-клеточного звена иммунитета и нормализует уровень провоспалительных цитокинов. На фоне применения Ронколейкина® активируются цитотоксические лимфоциты, уменьшая перифокальную воспалительную реакцию вокруг очагов аденомиоза, наступает анальгезирующий эффект за счёт стимуляции эндорфинов.

В дальнейшем положительные результаты лечения больных аденомиозом I-III степени с применением иммунотропной терапии Ронколейкином® были получены в исследованиях, проведённых в **Кубанском государственном медицинском университете** (г. Краснодар) И.И. Куценко, О.И. Кузнецовым, Е.И. Кравцовым и А.Е. Хорольской [73, 74].



**Рис. 10.** Динамика частоты нарушений психоэмоционального состояния у больных аденомиозом, страдающих бесплодием [А.Е. Хорольская, 2006]



**Рис. 11.** Динамика частоты наступления беременности у больных аденомиозом, страдающих бесплодием [А.Е. Хорольская, 2006]

Таким образом, комплексное лечение аденомиоза с включением иммунотерапии Ронколейкином<sup>®</sup>, предваряющей традиционное гормональное лечение, является высоко эффективным методом и

позволяет не только купировать клинические симптомы заболевания, но и снизить частоту их рецидивов.

#### АДЕНОМИОЗ В СОЧЕТАНИИ С МИОМОЙ МАТКИ

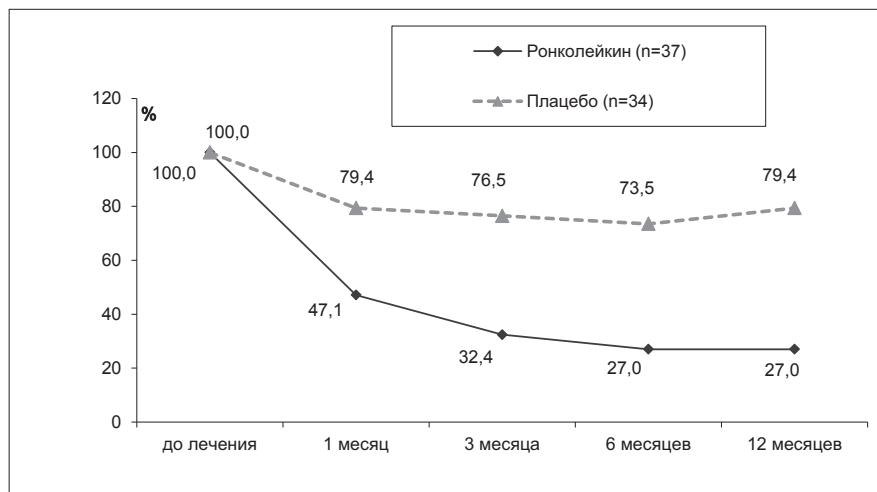
По данным статистики сочетание аденомиоза и миомы матки наблюдается в 60% случаев. Миома матки так же, как и аденомиоз, оказывает негативное влияние на качество жизни и репродуктивную функцию больных. Сочетание миомы матки с аденомиозом это отрицательное влияние существенно увеличивает.

В НИИ акушерства и гинекологии им Д.О. Отта РАМН (Санкт-Петербург) и Ставропольской государственной медицинской академии (г. Ставрополь) С.А. Сельковым, Р.В. Павловым, В.А. Аксененко и К.К. Куюмчевой проведено простое слепое, рандомизированное, плацебо-контролируемое исследование эффективности применения Ронколейкина<sup>®</sup> после эмболизации маточных артерий (ЭМА) у больных с миомой матки в сочетании с аденомиозом II-III степени (n=71). Обязательным условием для всех больных было проведение ЭМА. Больные I-ой (основной) группы (n=37) на 1, 3, 5, 7 и 9-е сутки после ЭМА получали Ронколейкин<sup>®</sup> внутривенно в дозе 0,5 мг. Больные II-ой (контрольной) группы (n=34) Ронколейкина<sup>®</sup> не получали. Оценку эффективности лечения проводили по ряду параметров, основной из которых – отсутствие признаков аденомиоза [76, 77, 127].

Оценка иммунного статуса у 30 больных основной и 30 пациентов контрольной группы показала, что через 3 месяца после завершения курса лечения Ронколейкином<sup>®</sup> наблюдалась нормализация основных иммунологических показателей, нарушения которых были зарегистрированы до начала лечения у больных миомой матки в сочетании с аденомиозом. В контрольной группе (без Ронколейкина<sup>®</sup>) к этому времени показатели иммунной системы возвращались к уровню, характерному до начала лечения [127].

По данным инструментального обследования, проведённого через 12 мес. после ЭМА и завершения иммунотерапии, в группе, получавшей

Ронколейкин<sup>®</sup>, отсутствие признаков аденомиоза наблюдалось в 3,7 раза чаще, чем в контрольной группе (рис. 12).



**Рис. 12.** Динамика УЗ признаков аденомиоза после ЭМА у больных миомой матки в сочетании с аденомиозом в процессе мониторинга [С.А. Сельков, Р.В. Павлов, В.А. Аксененко, 2008]

Применение Ронколейкина<sup>®</sup> также способствовало уменьшению длительности и продолжительности болевой реакции у больных, что определило благоприятное течение постэмболизационного периода. В основной группе через 12 мес. наблюдения зарегистрировано отсутствие болевого синдрома, нарушений менструального цикла и психоэмоционального статуса в 6,5 раз чаще в сравнении с контрольной группой. Положительный эффект лечения считался достигнутым только у тех пациенток, у которых в течение 12 мес. наблюдения наступила беременность или отмечалось одновременное уменьшение размеров миоматозных узлов в совокупности с отсутствием объективных признаков аденомиоза. Согласно полученным данным в основной группе положительный эффект лечения был достигнут у 81,1% больных, а в контрольной группе – только у 29,4%. [48].

Таким образом, включение Ронколейкина<sup>®</sup> в комплексную терапию больных аденомиозом в сочетании с миомой матки в случае проведения эмболизации маточных артерий позволяет улучшить течение постэмболизационного синдрома, увеличить эффективность лечения и снизить вероятность бесплодия.

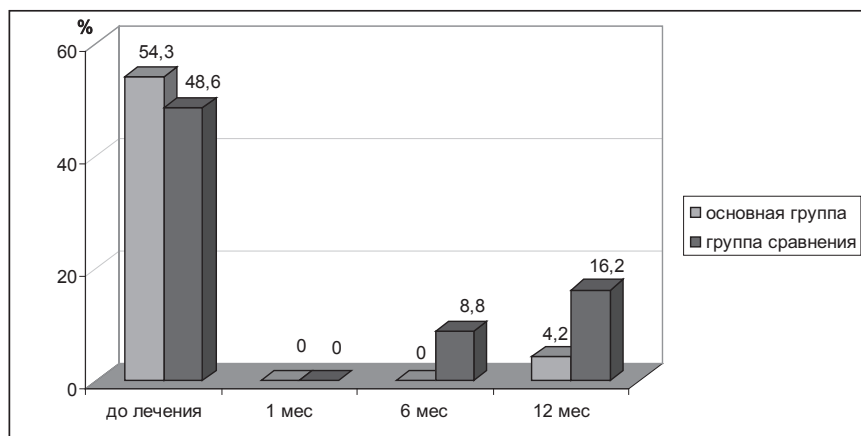
## ГИПЕРПЛАЗИЯ И ПОЛИПЫ ЭНДОМЕТРИЯ

Основным методом лечения простых гиперпластических процессов эндометрия (ГПЭ) в репродуктивном периоде является лечебно-диагностическое выскабливание слизистой оболочки матки с последующей гормонотерапией. Разработка новых перспективных подходов терапии ГПЭ базируется на сведениях о значимости состояния иммунного статуса при данной патологии. Не меньшее значение имеет ранняя диагностика гиперпластических процессов эндометрия. Так, по данным Е.С. Ахметовой с соавт., у больных ГПЭ достоверно увеличена экспрессия IL-1 $\beta$  в аспирате из полости матки, что может служить информативным диагностическим критерием [7].

В Кубанском государственном медицинском университете Ю.С. Сафроновой и И.И. Куценко было проведено клинко-иммунологическое обследование 138 женщин в возрасте 21-40 лет, больных простыми ГПЭ без признаков атипии [71, 122]. В качестве группы иммунологического контроля были выбраны 20 условно здоровых женщин. 138 пациенток были разделены на 2 группы: основная – n=70 и группа сравнения – n=68. Все больные в послеоперационном периоде после раздельного диагностического выскабливания матки (РДВМ) под контролем гистероскопии (ГС) получали традиционную терапию, женщинам основной группы дополнительно назначали Ронколейкин<sup>®</sup> локально и системно. Локальное применение препарата осуществлялось посредством орошения полости матки раствором Ронколейкина<sup>®</sup> (0,25 мг препарата в 50 мл 0,9% NaCl) в течение 4 часов, системное введение – подкожно 0,5 мг препарата в 2 мл раствора, который вводили по 0,5 мл в четыре точки передней брюшной стенки. Локальную и системную

иммунотерапию проводили трижды: сразу после операции и на 2 и 4 сутки послеоперационного периода [71].

Комплексная терапия с Ронколейкином® способствовала более эффективному восстановлению менструальной функции относительно традиционной терапии: по симптому метроррагии в – 3,9 раза (рис. 13), по симптому меноррагии – в 2,8 раза (рис. 14), менометроррагии были купированы полностью (в группе сравнения данный симптом сохранялся у 5,9% больных). Рецидивы симптома меноррагии в основной группе возникали у 4,2% и у 11,8% больных в группе сравнения ( $p \leq 0,05$ ). Включение в комплексное лечение иммунотерапии способствовало более частому (в 2,1 раза) наступлению беременности (рис. 15).

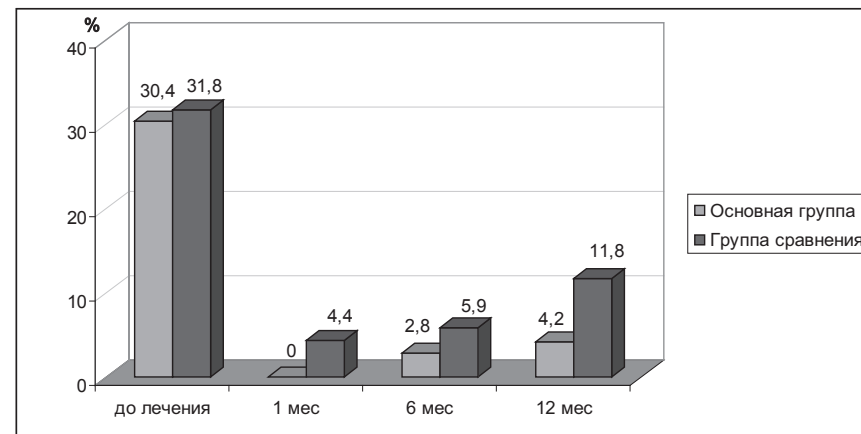


**Рис. 13.** Динамика симптома метроррагии у больных с ГПЭ в зависимости от вида терапии [И.И. Куценко, Ю.С. Сафронова, 2011]

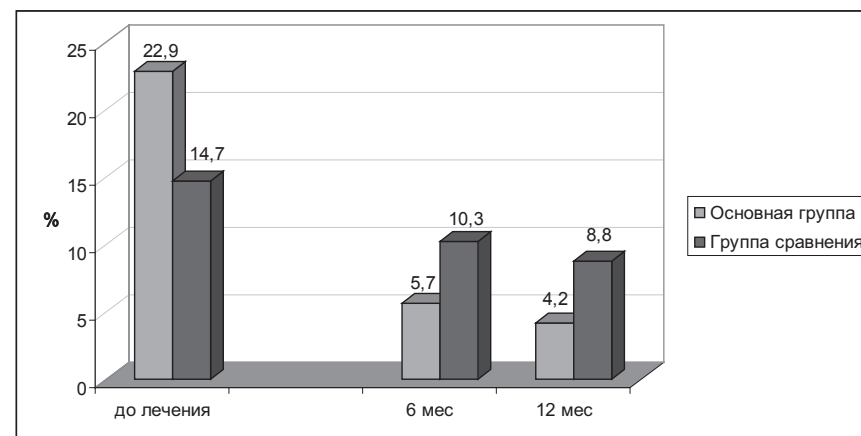
После окончания терапии в обеих группах имела место положительная клиническая динамика, однако степень выраженности клинической эффективности значительно различалась в зависимости от метода лечения.

Мониторирование цитокинового профиля в обеих клинических группах больных с ГПЭ показало, что комплексное лечение с использованием Ронколейкина® способствует нормализации баланса про- и противовоспалительных цитокинов в периферической крови. При

традиционной терапии цитокиновый баланс либо сохранялся на исходном уровне, либо наблюдали ещё больший сдвиг соотношения в сторону провоспалительных медиаторов иммунной системы (прежде всего, у больных с наличием инфекции) [123].



**Рис. 14.** Динамика симптома меноррагии у больных с ГПЭ в зависимости от вида терапии [И.И. Куценко, Ю.С. Сафронова, 2011]



**Рис. 15.** Динамика бесплодия у больных с ГПЭ в зависимости от вида терапии [И.И. Куценко, Ю.С. Сафронова, 2011]

Патогенетическая обоснованность применения Ронколейкина® в терапии гиперпластических процессов и полипов эндометрия представлена в исследовании, проведенном О.В. Лысенко и С.Н. Занько в **Витебском государственном университете** (г. Витебск) [84]. Под наблюдением находилось 139 женщин репродуктивного и пременопаузального возраста. Всем пациенткам произведено РДВМ под контролем гистероскопии. После гистологического исследования ткани эндометрия, полученной при РДВМ, пациентки были разделены на 3 группы: у 56 пациенток диагностирована простая гиперплазия эндометрия без цитологической атипии (1-я группа, средний возраст – 42,6±6,7 лет), у 40 – железистые полипы эндометрия (2-я группа, средний возраст – 41,7±6,9 лет), в контрольную группу включены 43 женщины с пролиферативным эндометрием без сопутствующей гинекологической патологии. Во всех группах в подавляющем большинстве менструальная функция не была нарушена, отсутствие болевого синдрома отмечено у 85,7% женщин 1-й группы, у 80% – во 2-й группе и у 86% – в контроле. Установлено, что в анамнезе 76,8% женщин 1-й и 77,5% пациенток 2-й группы имели место внутриматочные вмешательства (раздельное диагностическое выскабливание, гистероскопия, медицинский аборт, вакуумаспирация), тогда как в контрольной группе внутриматочные вмешательства были только в 41,9% случаев. У всех обследованных женщин определялись концентрации IL-2, IL-4, TNF-α и sFas-лиганда в аспиратах из полости матки и в сыворотке крови.

Определение цитокинов и sFas-лиганда в сыворотке крови не выявило статистически значимых различий при гиперпластических процессах и полипах эндометрия в отличие от анализа аспирата из полости матки. Проведенный анализ аспирата показал, что при гиперплазии и полипах эндометрия наблюдается локальная дисфункция секреции цитокинов, выражающаяся в снижении уровня IL-2 и повышении уровня TNF-α. Одновременное снижение уровня sFas-лиганда указывает на изменение Fas-зависимого апоптоза при гиперпластических процессах и полипах эндометрия. Полученные

данные указывают на значимость локальной секреции цитокинов и sFas-лиганда на местном уровне (эндометрий) в патогенезе гиперплазии и полипов эндометрия.

В зависимости от проводимой терапии в послеоперационном периоде пациентки 1-й и 2-й групп были разделены на подгруппы: 1-1 – базовая терапия гестагенами в течение 6 мес., 1-2 – базовая терапия + Ронколейкин®; 2-1 – базовая терапия гестагенами в течение 6 мес., 2-2 – базовая терапия + Ронколейкин®. Ронколейкин® в подгруппах 1-2 и 2-2 вводили по 0,5 мг подкожно в 2 мл физиологического раствора 1 раз в 3 суток, всего N5.

Таблица 1.

Влияние терапии Ронколейкином® на состав аспирата из полости матки при гиперплазии и полипах эндометрия  
[по данным О.В. Лысенко, С.Н. Занько, 2011]

Группы пациенток	Состав аспирата полости матки в зависимости от терапии послеоперационного периода			
	sFas-лиганд (нг/мл)	IL-2 (пг/мл)	IL-4 (пг/мл)	TNF-α (пг/мл)
Гиперплазия эндометрия 1-я группа (n=56)				
1-1 (n=26)	0,4 (0,1; 1,0)*†	14,0 (10,7; 69,6)*†	470,6 (21,1; 1263,6)	98,4 (60,1; 133,9)*†
1-2 (n=30)	0,6 (0,3; 1,1)†	160,9 (155,2; 228,6)†	541,6 (34,9; 1050,2)	12,3 (0,0; 35,8)†
Железистые полипы эндометрия 2-я группа (n=40)				
2-1 (n=20)	0,5 (0,1; 1,0)*†	86,5 (0,0; 143,5)*†	468,0 (20,3; 1236,1)	108,1 (93,5; 122,7)*†
2-2 (n=20)	1,0 (0,6; 2,5)†	164,6 (155,2; 349,1)†	537,3 (25,6; 1291,0)	34,6 (17,9; 89,6) †
Пролиферация эндометрия без сопутствующей гинекологической патологии				
Контроль (n=43)	0,9 (0,5; 2,1)	133,8 (47,4; 254,7)	572,9 (38,7; 1074,3)	22,4 (0,0; 69,9)

Примечание: \* – достоверность различий в сравнении с контролем, p<0,05  
† – достоверность различий между 1-й и 2-й подгруппами, p<0,05  
1-1 подгруппа – базовая терапия гестагенами (1-я п/гр. 1-й группы)  
1-2 подгруппа – базовая терапия гестагенами + Ронколейкин® (2-я п/гр. 1-й группы)  
2-1 подгруппа – базовая терапия гестагенами (1-я п/гр. 1-й группы)  
2-2 подгруппа – базовая терапия гестагенами + Ронколейкин® (2-я п/гр. 1-й группы)

Проведённое исследование показало, что традиционная гормональная терапия не устраняет локальный дисбаланс цитокинового статуса и не влияет на Fas-зависимый апоптоз как при лечении гиперпластических процессов, так и полипов эндометрия. Комплексное лечение гиперплазии и полипов эндометрия с дополнением к традиционной гормональной терапии препарата Ронколейкин® ведёт к достоверному локальному повышению уровня sFas-лиганда, IL-2 и снижению содержания TNF-α, что приводит к нормализации местного иммунитета эндометрия (таблица 1).

Таким образом, полученные результаты указывают на патогенетическую обоснованность и эффективность включения Ронколейкина® в комплексное лечение больных с гиперплазией и полипами эндометрия.

#### МИОМА МАТКИ

К настоящему моменту можно выделить два аспекта применения Ронколейкина® в комплексном лечении больных миомой матки (ММ). С одной стороны, И.Н. Пятаковой и В.М. Женило (**Ростовский государственный медицинский университет**, г. Ростов-на-Дону) проведено исследование, в котором с целью разработки оптимального варианта анестезиологического пособия Ронколейкин® был включён в комплекс анестезиологической защиты от операционного стресса у больных ММ [116, 117]. В исследовании участвовало 114 пациенток с миомой матки, из которых 56 женщинам 1-й группы проводили лечение в соответствии с клинико-диагностическими стандартами, принятыми в гинекологии. В лечение больных 2-й группы (n=58) дополнительно была включена цитокинотерапия препаратом Ронколейкин®, который вводили в дозе 1 мг за сутки до операции внутривенно в 400 мл физиологического раствора с добавлением 4-8 мл 10% раствора альбумина. В качестве критериев оценки течения адаптационных процессов в организме наблюдаемых пациенток были выбраны показатели центральной и периферической гемодинамики, тонуса вегетативной нервной системы, концентрации цитокинов в сыворотке крови, иммунологическое

исследование, а также оценка ПОЛ (перекисное окисление липидов) и АОС (антиоксидантная система).

По результатам исследования показано, что включение в план анестезиологической защиты рекомбинантного интерлейкина-2 (препарат Ронколейкин®) способствует ликвидации в послеоперационном периоде у больных дефицита Т-клеточного звена иммунитета: уровень CD3+ вырос на 18%, CD4+ – на 21% по сравнению с показателями доноров ( $p \leq 0,05$ ). Также нормализовался синтез иммуноглобулинов: концентрация IgG выросла на 15% по сравнению с донорскими значениями ( $p \leq 0,05$ ). Сохранилась в физиологических рамках активность фагоцитоза (коэффициент стимуляции  $1,58 \pm 0,12$ ). Ронколейкин® способствовал нормализации адаптационных процессов в организме: увеличивалась выработка антагонистов провоспалительных цитокинов, нормализовался баланс окислительно-восстановительных реакций, стабилизировались показатели адаптивного иммунитета. Это способствовало адекватной анестезиологической защите, что было подтверждено характером изменений показателей гемодинамики и вегетативной нервной системы [116, 117]. Всё выше сказанное является указанием на целесообразность включения Ронколейкина® в комплекс анестезиологического пособия для улучшения течения адаптационных процессов у больных миомой матки во время оперативного вмешательства и в раннем послеоперационном периоде.

Другой аспект применения Ронколейкина® связан с его включением в комбинированную консервативную терапию больных ММ. В работе, проведённой С.А. Мукшевой, З.А. Мананбаевой, Д.К. Кенбаевой (**Городской онкологический центр**, г. Астана, Республика Казахстан), был предложен новый подход к лечению указанной патологии, альтернативный хирургическому и гормональному лечению [91]. В исследование было включено 114 больных с ММ, обследованных и пролеченных в клинических условиях в г. Павлодар и г. Астана (Республика Казахстан). Среди них было 57 женщин с простой формой и 57 – с пролиферирующей формой ММ. Больные с пролиферирующей миомой были пролечены только с использованием консервативных

способов. Пациентки с простой миомой были разделены на 2 группы: больные группы сравнения (n=27 – 47,4%) получали традиционную терапию, больные основной группы (n=30 – 52,6%) – комбинированную терапию, включающую эпигаллат в сочетании с индинолом в течение 6 мес. с одновременным введением Ронколейкина® в дозе 0,1-0,125 мг/кг в течение 4 недель через 2 суток подкожно в 2 мл раствора.

Использование традиционного лечения не оказывало существенного влияния на иммунологические показатели, сохранялся явный дефицит противоопухолевых клеточных компонентов. Применение разработанного способа консервативного лечения обеспечивало достоверное увеличение абсолютного содержания CD8+ клеток (на 21,2% по отношению к исходному уровню,  $p<0,05$ ). Соответственно достоверно снизилось соотношение CD4+/CD8+ (на 19,2%,  $p<0,05$ ). Отмечался достоверный рост в периферической крови концентрации натуральных киллеров CD3-CD56+CD16+: на 28,9% относительно исходного уровня ( $p<0,05$ ) и на 33,3% по сравнению с традиционной терапией ( $p<0,05$ ). Достоверный рост числа Т-киллеров был зарегистрирован как по абсолютному, так и по относительному показателям. Превышение над исходным уровнем составило 36,4% (абсолютные значения,  $p<0,05$ ) и 38,7% (относительные значения,  $p<0,05$ ), превышение над показателями группы сравнения – 25,0% и 31,6%, соответственно ( $p<0,05$ ). Предлагаемый способ консервативной терапии также способствовал нормализации цитокинового баланса. Разработанная схема комбинированного лечения таргентной терапии и иммунокоррекции оказалась перспективной как в иммунологическом, так и в клиническом отношении, способствуя уменьшению объема новообразования и снижению частоты рецидивов миомы при проспективном наблюдении в течение двух лет от момента лечения [91].

## РОНКОЛЕЙКИН® В ЛЕЧЕНИИ ОНКОГИНЕКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Иммунотерапия является одной из составляющих комплексного лечения онкогинекологических больных. В клинической практике наиболее широкое распространение получили различные варианты цитокинотерапии вследствие высокой эффективности и простоты использования по сравнению с другими методами биотерапии [90].

Широко изученным и известным аутокринным и паракринным модулятором различных биологических реакций является интерлейкин-2. IL-2 обладает целым рядом свойств, которые позволяют использовать его как противоопухолевый агент. IL-2 воздействует на опухолевые клетки как опосредованно через систему цитотоксических лимфоцитов, натуральных киллеров и синтез эндогенных интерферонов, так и непосредственно вмешиваясь в процессы пролиферации и дифференцировки опухолевых клеток [89]. Иммунологические механизмы, запускаемые IL-2, способствуют компенсации иммунологических расстройств, возникающих в иммунной системе онкологических больных, в том числе, и вследствие иммунодепрессивного действия применяемых методов лечения опухолей. Введение IL-2 может быть как системным, так и локальным, также IL-2 используют для проведения экстракорпоральной иммунотерапии. Для увеличения эффективности цитокинотерапии злокачественных опухолей сочетают системное воздействие с циторедукцией [90].

### РАК ШЕЙКИ МАТКИ

Причины возникновения рака шейки матки (РШМ) еще до конца не изучены. Однако доказано, что РШМ может быть отдалённым последствием заражения вирусом папилломы человека (ВПЧ) высокого онкогенного риска. В 99,7% случаев РШМ в организме женщины обнаруживается присутствие того или иного типа ВПЧ. Около 15-ти типов ВПЧ являются онкогенными. Наиболее опасными в этом отношении являются, прежде всего, 16 и 18, а также 31, 33 и 45 типы

вируса, которые ответственны примерно за 80% случаев развития РШМ во всём мире [132]. Раку шейки матки длительное время может предшествовать цервикальная интраэпителиальная неоплазия различной степени выраженности (CIN-I; CIN-II; CIN-III) [30-32, 124, 125].

Существенная роль в патогенезе заболеваний шейки матки принадлежит системе иммунитета. Выраженная связь иммунологических реакций с атипической пролиферацией эпителия эктоцервикса указывает на влияние клеточного и гуморального иммунитета на процессы, поддерживающие существование фоновых и предраковых заболеваний, а также провоцирующие их рецидивы. Применение основных методов специального лечения распространённых опухолевых процессов шейки матки угнетающим образом действует на иммунологическую реактивность организма. В связи с этим, разработка способов корректирующего воздействия на иммунную систему организма онкологических больных является весьма актуальной.

В 2001-2002 годах было проведено несколько пилотных исследований, посвящённых применению цитокинотерапии в комплексном лечении больных РШМ.

По данным пилотного исследования Т.Е. Белокриницкой с соавт. (**Читинская государственная медицинская академия МЗ РФ**) цитокинотерапия больных РШМ оказывает положительный эффект на клеточное звено иммунитета. На фоне введения Ронколейкина® повысилось содержание лимфоцитов с маркерами CD3+, CD4+, CD22+, чего не было отмечено у женщин, не получавших препарат. Введение рекомбинантного интерлейкина-2 способствует более благоприятному течению послеоперационного периода: у пациенток, пролеченных Ронколейкином®, ни в одном случае не зарегистрировано инфекционных осложнений, связанных с операцией, а также тромбозов и тромбозов [8].

В **ФГБУ «РНЦРХТ» МЗ РФ** (Санкт-Петербург) Г.М. Жаринов с соавт. для лечения онкогинекологических больных использовали сочетанное применение лучевой и иммунотерапии. Ронколейкин® вводили внутривенно по 0,5 мг через день до суммарной дозы 10 мг в

сочетании с локальным применением аппликаций Реаферона, которые предшествовали сеансам внутриместного облучения. Полный локальный контроль был достигнут к концу лучевого лечения у всех больных РШМ. При этом следует заметить, что часто у пациенток исходный объём опухоли составлял около 200 см<sup>3</sup>, то есть по распространённости процесса больные находились если не за гранью, то на грани курбельности. Результаты проведённого предварительного исследования показали, что использование иммуномодулирующих препаратов цитокинового ряда, в том числе в виде локальных аппликаций, может быть эффективным методом лечения онкогинекологической патологии [36].

На базе **ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» МЗ РФ** (г. Ростов-на-Дону) Е.А. Гуськовой, Е.Ю. Златник, Г.И. Закора и др. были проведены исследования по изучению эффективности комбинированного лечения больных с рецидивами и метастазами РШМ путём сочетания аутогемохимиотерапии (АГХТ) и аутогемохимиоиммунотерапии (АГХИТ) с лучевым воздействием (ЛТ – лучевая терапия). Комбинированное лечение было проведено 65 больных с манифестированными рецидивами и метастазами РШМ, развившимися после комбинированного или стандартного сочетанного лучевого лечения [25, 26, 41-44]. По вариантам проводимого лечения больные были распределены на две анализируемые группы, которые были сопоставимы по основным клиническим характеристикам: возрасту, распространённости злокачественного процесса, гистотипу первичной опухоли, её стадиям, виду, объёму предшествующего лечения и сопутствующей патологии. При лечении 35 больных основной группы использовалась АГХИТ с последующей лучевой терапией по показаниям. Контрольную группу составили 30 больных, которым проводилась АГХТ и лучевое лечение по показаниям.

В основной группе дополнительно использовалось иммунотерапевтическое воздействие с внутривенным введением Ронколейкина® в 1-ый и 5-ый день курса комбинированного лечения,

включающего цитостатики, Реаферон и лучевую терапию. Применяли 2 внутривенных введения по 4,0 мг Ронколейкина® после предварительного его инкубирования при 37°C в течение 30 мин. в 150 мл аутокрови.

Таблица 2.

Клиническая характеристика больных РШМ после 1-го этапа противоопухолевой терапии [по данным Е.А. Гуськовой, 2009]

Показатель	Клиническая эффективность (% пациентов)	
	АГХИТ + ЛТ	АГХТ + ЛТ
Сукровично-слизистые выделения из половых путей	37,5*	83,3*
Дизурические явления	33,4*	57,2*
Отеки нижних конечностей	42,9*	60,0*
Нормализация подвижности тазового дна	23,7*	8,7*

АГХИТ – аутогемохимиоиммунотерапия (с Ронколейкином и Реафероном);

АГХТ – аутогемохимиотерапия; ЛТ – лучевая терапия (индивидуально планируемая);

\* – достоверность различий двух вариантов лечения,  $p < 0,05$

Таблица 3.

Влияние противоопухолевой терапии на рецидивы и отдалённые метастазы у больных РШМ [по данным Е.Ю. Златник, 2010]

Показатель	Противоопухолевая терапия	
	АГХИТ + ЛТ	АГХТ + ЛТ
Общий регрессионный эффект (% , n)	82,9* (29 из 35)	56,7* (17 из 30)
Медиана выживаемости больных с рецидивами (мес.)	34±1,9*	22±2,5*
Медиана выживаемости с метастазами (мес.)	28±3,3*	16±3,1*

АГХИТ – аутогемохимиоиммунотерапия (с Ронколейкином и Реафероном);

АГХТ – аутогемохимиотерапия; ЛТ – лучевая терапия (индивидуально планируемая);

\* – достоверность различий двух вариантов лечения,  $p < 0,05$

Положительный клинический эффект АГХИТ проявлялся уменьшением болевого синдрома, лимфостаза и патологических выделений, способствовал нормализации подвижности тазового дна (таблица 2), а также снижением частоты рецидивов и увеличением медианы выживаемости (таблица 3, рис. 16) [25, 26, 41-44].

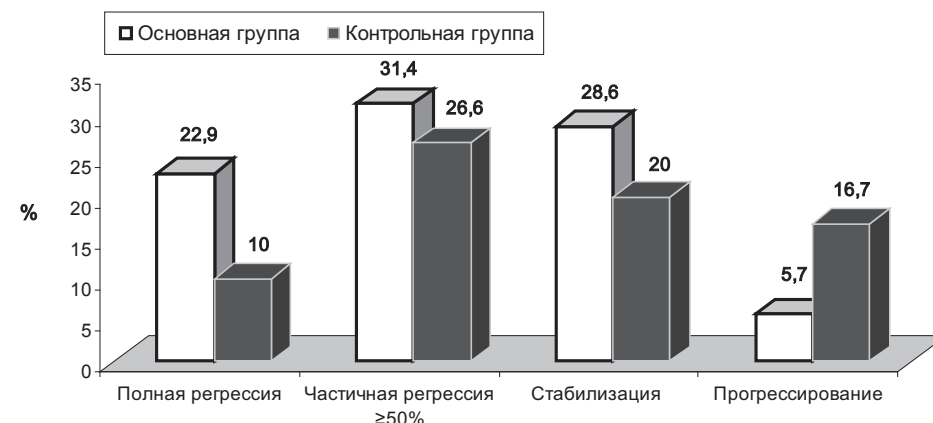


Рис. 16. Клиническая эффективность лечения рецидивов РШМ [Е.А. Гуськова, 2009]

Показано, что противоопухолевый эффект Ронколейкина® обусловлен не только опосредованным, но и прямым цитотоксическим действием. При инкубации Ронколейкина® с культурой клеток HeLa установлено, что после контакта с препаратом клетки HeLa теряли способность формировать монослой, угнеталась их митотическая активность, наблюдались дистрофические изменения культуры *in vitro* и гибель опухолевых клеток (таблица 4).

Сравнение иммунологических параметров у больных основной и контрольной групп после лечения показало преимущество применения цитокинотерапии: у больных основной группы статистически достоверно выше, чем в контрольной, были процентные уровни лимфоцитов, общего количества Т-клеток и CD4+, а также абсолютные уровни Т- и NK-клеток. Показатели фагоцитарного и гуморального звеньев не различались [25, 26, 41-44].

Таблица 4.

Влияние Ронколейкина® на жизнеспособность культуры клеток HeLa *in vitro* [Е.Ю. Златник с соавт., 2010 с модификацией]

Доля погибших культуры клеток HeLa (%)		
Контроль	После инкубации с Ронколейкином®	
	25 000 МЕ	250 МЕ
11,75 ± 3,19	60,2 ± 7,9*	55,7 ± 5,79*

\* Различия с контролем статистически значимы,  $p < 0,05$

По результатам проведённого исследования Ю.С. Сидоренко с соавт. разработан новый способ комбинированного лечения рецидивов и метастазов РШМ, включающий совместное использование аутогемохимио- и аутогемоиммунотерапии в дополнение к лучевой терапии [142].

Таким образом, по всем проанализированным показателям клинической эффективности на однородных по составу группах больных, а также лабораторными исследованиями доказаны преимущества и необходимость использования АГХИТ с включением Ронколейкина® и парентерального введения Реаферона на этапах паллиативной терапии больных с рецидивами и метастазами рака шейки матки. Комплексное лечение РШМ, сочетающее лучевую, химио- и иммунотерапию препаратами, обладающими как прямым, так и опосредованным цитотоксическим действием и модулирующих активность Т- и NK-звеньев иммунной системы, приводит к достоверному улучшению результатов лечения.

Изучение эффективности различных режимов противоопухолевой терапии II и III стадий рака шейки матки проведено Д.К. Кенбаевой с соавт. (Городской онкологический центр, г. Астана, Республика Казахстан). Суммарно обследовано 117 больных РШМ в возрасте от 30 до 70 лет, среди которых насчитывалось 60 больных с РШМ IIВ клинической стадии (T26N0M0) и 57 пациенток с РШМ III клинической стадии (T3N0-1M0). Все больные получали сочетанную

лучевую терапию (СЛТ), являющейся базовой. Она включала как дистанционную гамма-терапию, так и внутриместное облучение. Кроме того, часть пациенток получала специфическую иммунотерапию (СИТ) и адоптивную иммунотерапию (АИТ). СИТ предусматривала выделение лимфоцитов из крови больных, стимуляцию их *in vitro* в присутствии IL-2 (препарат Ронколейкин®) и опухолевого антигена с последующей реинфузией в системный кровоток. АИТ включала системное применение Ронколейкина® в дозе 200 000-250 000 МЕ/кг в течение четырёх недель через двое суток внутривенно или подкожно в той же дозе в 2 мл физиологического раствора. Ронколейкин® применяли в сочетании с препаратом системной энзимотерапии флогэнзимом [48, 49, 52, 53, 78]. В зависимости от проводимой терапии все больные были распределены на несколько групп (таблица 5).

Таблица 5.

Распределение больных при различных вариантах консервативного лечения рака шейки матки

[Д.К. Кенбаева, 2012 с модификацией]

Группа	Терапия	Количество больных РШМ			
		стадия IIВ		стадия III	
		абс.	%	абс.	%
Группа сравнения	Базисная (СЛТ)	21	35,0	20	35,1
Основная № 1	СЛТ + СИТ	20	33,3	20	35,1
Основная № 2	СЛТ + СИТ + АИТ	19	31,7	17	29,8

СЛТ – сочетанная лучевая терапия; СИТ – специфическая иммунотерапия;

АИТ – адоптивная иммунотерапия.

Одним из основных факторов консервативного лечения больных РШМ, влияющих на прогноз, является чувствительность новообразования, проявляющаяся степенью регрессии первичной опухоли. У обследованных больных РШМ III клинической стадии максимальный регресс опухоли (> 75%) наблюдали при использовании сочетания СЛТ+СИТ+АИТ – 58,8%, в то же время в группе сравнения (СЛТ) максимальный регресс был зафиксирован только у 25% больных (таблица 6) [48].

Таблица 6.

Степень регрессии первичной опухоли у больных РШМ  
III стадии при различных вариантах консервативного лечения  
[Д.К. Кенбаева, 2012]

Группа больных	Степень регрессии опухоли					
	< 50%		50-75%		> 75%	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Группа сравнения, n=20	8	40,0±10,5	7	35,0±10,2	5	25,0±9,6
Основная № 1, n=20	5	25,0±10,1	6	30,0±10,7	9	45,0±11,3
Основная № 2, n=17	3	17,6±9,2	4	23,5±10,3	10	58,8±11,9*

\*Различия с группой сравнения (СЛТ) статистически значимы,  $p < 0,05$

В течение двух лет после проведённого лечения все больные находились под наблюдением. Было установлено, что после проведения СИТ + СЛТ происходило снижение частоты рецидивов более чем в 1,5 раза, а поздних метастазов – более чем в 2 раза. При дополнительном назначении АИТ наблюдали трёхкратное снижение частоты рецидивов и поздних метастазов ( $p < 0,05$ ) (таблица 7) [48].

Таблица 7.

Частота развития рецидивов и поздних метастазов  
у больных РШМ III стадии при различных вариантах  
консервативного лечения [Д.К. Кенбаева, 2012]

Группа больных	Количество больных, имеющих			
	рецидивы		поздние метастазы	
	абс.	%	абс.	%
Группа сравнения, n=20	11	55,0	7	35,0
Основная № 1, n=20	6	30,0	3	15,0
Основная № 2, n=17	3	17,6*	2	11,8*

\*Различия с группой сравнения (СЛТ) статистически значимы,  $p < 0,05$

Оценка качества жизни больных через 1 год после лечения выявило наличие определённой тенденции превышения над уровнем группы СЛТ показателей по шкале Карновского в случае применения сочетанной терапии (СЛТ + СИТ + АИТ) [53].

Анализ 3-летней выживаемости показал наличие её зависимости от проводимого лечения. Превышение выживаемости у больных РШМ IIB стадии по отношению к группе СЛТ составило 22-29%, а для группы больных РШМ III стадии – 18-27%. Однако различия между группами не достигали уровня достоверности, что было связано с относительно небольшим количеством обследованных больных (таблица 8) [48, 49, 53].

Таблица 8.

3-летняя выживаемость больных РШМ при различных вариантах  
противоопухолевого лечения [Д.К. Кенбаева, 2012, 2013]

Противоопухолевая терапия	Количество выживших больных			
	РШМ, IIB стадия		РШМ, III стадия	
	абс.	%	абс.	%
СЛТ	14/21	66,7±10,3	12/20	60,0±10,5
СЛТ + СИТ	18/20	88,9±7,4	15/20	75,0±9,9
СЛТ + СИТ + АИТ	18/19	94,7±4,9	15/17	88,2±7,8

СЛТ – сочетанная лучевая терапия; СИТ – специфическая иммунотерапия;  
АИТ – адоптивная иммунотерапия

Иммунологическое обследование больных РШМ III клинической стадии (n=37) показало, что сочетанное применение лучевой терапии и иммунотерапии способствует активации противоопухолевых иммунных механизмов [78].

Теми же авторами (Д.К. Кенбаевой, З.А. Манамбаевой и А.Ф. Лазаревым) проведено клинико-иммунологическое обследование 88 больных РШМ I-IIA клинической стадии (T1aN0M0-T2aN0M0) в возрасте от 30 до 70 лет [54]. Все пациентки были распределены на 2 группы в зависимости от проводимой терапии: больные 1-й группы подверглись оперативному лечению и дистанционной гамма-терапии (ДГТ); больные 2-й группы дополнительно к указанному лечению получали специфическую

иммунотерапию (СИТ), предусматривающую активацию иммунокомпетентных клеток *in vitro* с использованием Ронколейкина® и стимуляцию опухолевым антигеном с последующей реинфузией больному.

Во всех группах больных РШМ (IA, IB, IIA клинические стадии) было зарегистрировано достоверное снижение морфофункциональных показателей Т-лимфоцитов в сравнении с группой контроля как в послеоперационном периоде, так и, в значительно большей степени, при комбинированном лечении. Использование специфической иммунотерапии в комплексе лечения способствовало повышению показателей клеточного звена, в первую очередь, натуральных киллеров и NKT-клеток. При этом наиболее выраженный клинко-иммунологический эффект был отмечен для РШМ IA и IB клинической стадии в сравнении с РШМ IIA стадии [54].

#### РАК ЯИЧНИКОВ

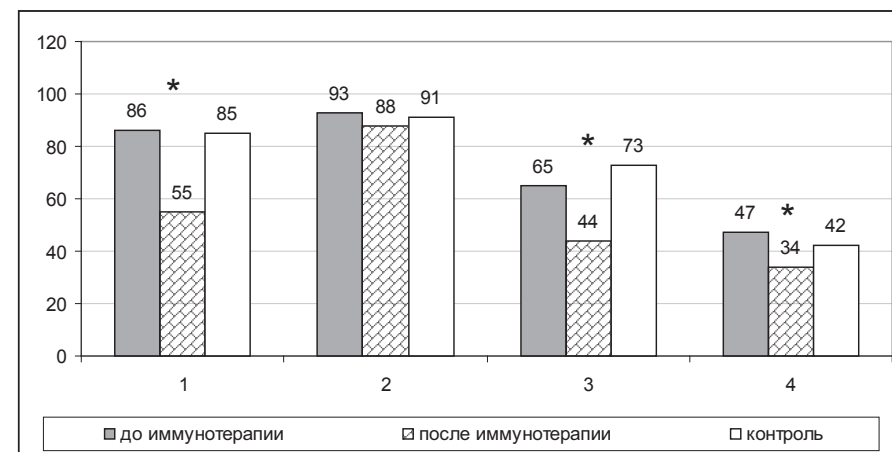
Сочетание иммунотерапии с традиционными методами лечения рака яичников (РЯ) можно отнести к наиболее перспективному направлению. Такое объединение методов способствует более полной непосредственной элиминации опухоли, отменяет состояние иммунной толерантности и повышает противораковые реакции, а также обеспечивает реабилитацию больных в послеоперационном периоде.

В исследовании, проведенном В.В. Загуменным в 1997-2003 гг. в **Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова** (Санкт-Петербург), Ронколейкин® был использован в комплексе реабилитационных мероприятий больных эпителиальным раком яичников [37].

Под наблюдением находилось 68 больных в возрасте от 30 до 60 лет, комплексное лечение которых включало радикальную хирургическую операцию с последующей полихимиотерапией (ПХТ, n=54) или комбинированной терапией (ПХТ + лучевая терапия, n=14). Через 5-6 мес. после противоопухолевого лечения 41 пациентка получала иммунореабилитационное лечение Ронколейкином® (в виде ЭИФТ – экстракорпоральная иммунофармакотерапия), контрольную группу (без иммунореабилитации) составили 27 женщин.

У всех больных после проведенной операции, лучевой и полихимиотерапии имелись соматические заболевания и различные клинические проявления, которые, с одной стороны, являлись фоновой патологией, а с другой, – побочными эффектами комплексной противоопухолевой терапии. Достоверно значимо преобладали астено-невротический и диспептический синдромы. У всех онкологических больных имело место значительное угнетение показателей клеточного звена иммунитета.

Сопоставление клинических проявлений послеоперационного периода до и после иммунотерапии, а также сравнение с контрольной группой показало, что реабилитационная иммунотерапия приводила к достоверному улучшению общего соматического состояния и сопровождалась регрессией диспептического, кардиоваскулярного и кожного (аллопеции и атрофия кожи) синдромов; достоверной регрессии астено-невротического синдрома не выявлено (рис. 17).



- 1 – диспептический синдром; 2 - астено-невротический синдром;  
 3 – кардиоваскулярный синдром; 4 - заболевания кожи и ее придатков  
 \* – различия в группах статистически достоверны ( $p < 0,05$ )

**Рис. 17.** Влияние иммунореабилитационной терапии на частоту выявления основных клинических синдромов у больных раком яичников [В.В. Загуменный, 2005]

Таблица 9.

Влияние иммунореабилитационной терапии на количество иммунокомпетентных клеток у больных раком яичников

[В.В. Загуменный, 2005 с модификацией]

Показатель	Абсолютное количество иммунокомпетентных клеток в динамике			
	1	2	3	4
Лейкоциты	4907,3±248,2	5721,4±382,1	5972,5±412,8	5582±206,1
Лимфоциты	1326,6±98,3	2035,9±173,2*	2786,9±104,8*	2311±86,4
CD3+	819,4±48,4	1203±95,9*	1233,8±88,3*	1229±53,8
CD4+	572,1±46,3	681,5±51,7	732,7±59,3*	742,3±41,9
CD8+	228,6±19,0	382,0±26,9*	377,1±22,6*	493,0±22,4
CD25+	219,0±18,7	482,1±33,8*	316,4±28,2*	327,3±16,0
CD16+	41,0±3,9	78,0±4,7	104,0±7,3	219,0±11,7

1 – до начала иммунотерапии; 2 – непосредственно после завершения иммунотерапии;

3 – через 7-9 дней после завершения иммунотерапии; 4 – нормальные значения

\* – различия с группой 1 статистически значимы,  $p < 0,05$

Количество иммунокомпетентных клеток определяли с помощью проточного цитофлюориметра с применением моноклональных антител.

После иммунотерапии на 7-9 день у больных отмечалось достоверное ( $p < 0,05$ ) повышение абсолютного содержания в крови лимфоцитов до нормы за счёт увеличения субпопуляций CD3+ в 1,5 раза, CD4+ – в 1,27 раза, CD8+ – в 1,65 раза и CD25+ – в 1,44 раза. Абсолютное количество естественных киллеров (CD16+) значительно выросло (в 2,5 раза) после проведения иммунореабилитационного лечения, однако не достигло нормальных значений (таблица 9). Фармакоиммунокоррекция приводила к снижению спонтанной и индуцированной продукции фактора некроза опухоли TNF- $\alpha$ , нормализации IL-1 и TNF- $\alpha$  в сыворотке крови, повышению в 4 раза индуцированной продукции IL-2, повышению фагоцитарной активности нейтрофилов.

Сравнимые результаты по клинической и иммунологической эффективности применения Ронколейкина® в режиме экстракорпоральной иммунофармакотерапии больных раком яичников

после хирургического лечения и ПХТ получены Н.Ф. Емельянцевой (Ульяновский государственный университет). В основу работы были положены результаты обследования 137 больных [34, 35].

Оценка качества жизни больных и выживаемости при различных режимах комплексного лечения больных раком яичников (в том числе и с применением Ронколейкина®) представлены в работах Д.К. Кенбаевой с соавт. (Городской онкологический центр, г. Астана, Республика Казахстан) [47, 50, 88]. Под наблюдением находилось 105 пациенток РЯ III и IV клинической стадии в возрасте от 30 до 70 лет. Противоопухолевая терапия больных включала оперативное лечение по показаниям после проведения ПХТ или ПХТ в сочетании с иммунотерапией (СИТ и АИТ – см. раздел «Рак шейки матки»).

Клиническую эффективность оценивали по различным шкалам качества жизни. Выявлена следующая степень различий между группами ПХТ и ПХТ+СИТ+АИТ: «физическая активность» (ФА) – 33,3% ( $p < 0,05$ ), «роль физических проблем в ограничении жизнедеятельности» (РФ) – 40,8% ( $p < 0,01$ ), «телесная боль» – 31,9% ( $p < 0,05$ ), «общее здоровье» (ОЗ) – 29,1% ( $p < 0,05$ ), «роль эмоциональных проблем в ограничении жизнедеятельности» – 81,8% ( $p < 0,01$ ), «психическое здоровье» – 41,9% ( $p < 0,01$ ), «сравнение самочувствия с предыдущим годом» – 31,6% ( $p < 0,05$ ) [88].

Анализ 3-летней выживаемости показал наличие её зависимости от проводимой терапии. Как в случае РЯ III, так и IV клинической стадии наблюдали превышение выживаемости при использовании иммунотерапии. Причём наиболее значимый эффект был выявлен для больных с РЯ IV стадии (таблица 10).

Перспективность применения LAK-терапии РЯ продемонстрирована в экспериментальном исследовании, проведённом в Научно-исследовательском онкологическом институте (г. Ростов-на-Дону) Л.Ю. Голотиной, Е.Ю. Златник и др. [21, 22, 41]. Предложенная авторами экстракорпоральная обработка аутолимфы больных местно-распространённым и генерализованным РЯ с помощью Ронколейкина® приводила к повышению экспрессии CD8+, увеличению спонтанной и

митоген-индуцированной РБТЛ, стимуляции функциональной активности НК-клеток, а также увеличению продукции IL-2 и чувствительности клеток-мишеней к действию эффекторов естественной цитотоксичности. Лимфоциты, трансформирующиеся в LAK-клетки, были способны лизировать даже линии опухолей яичника, экспрессирующие факторы лекарственной устойчивости, такие как pgP и mdr. При этом комбинированное применение цитостатиков и LAK-клеток значительно улучшало противоопухолевый эффект в отношении РЯ.

Таблица 10.

3-летняя выживаемость больных РЯ при различных вариантах противоопухолевого лечения [Д.К. Кенбаева, 2012]

Противоопухолевая терапия	Количество выживших больных			
	РЯ, III стадия		РЯ, IV стадия	
	абс.	%	абс.	%
ПХТ	12/19	63,2±11,1	7/18	38,9±11,5
ПХТ+ СИТ	13/16	81,3±9,8	12/17	70,6±11,1
ПХТ+ СИТ+АИТ	16/18	88,9±7,4	13/17	76,5±10,3

ПХТ – полихимиотерапия; СИТ – специфическая иммунотерапия; АИТ – адоптивная иммунотерапия

Таким образом, включение Ронколейкина® в различные режимы комплексной терапии рака яичников позволяет улучшить состояние иммунитета больных, повысить качество их жизни и выживаемость.

#### ОПУХОЛЕВЫЕ СЕРОЗИТЫ

Диссеминация злокачественных образований приводит к развитию опухолевых серозитов (ОС), которые проявляются скоплением выпота в серозных полостях и включают плеврит, асцит и перикардит. Опухолевые асциты (ОА) наиболее часто осложняют течение рака яичников (РЯ) и встречаются к началу первичного лечения более чем у 50% больных. Опухолевые плевриты (ОП) наблюдаются примерно в 10% случаев у больных РЯ и в 45-50% – при раке молочной железы (РМЖ). Опухолевые перикардиты (ОПк) наиболее часто сопровождают течение рака молочной железы (до 25% случаев), также наблюдаются

при РЯ и РШМ [146, 171, 173]. Системная и внутриполостная химиотерапия при диссеминированных злокачественных образованиях, осложнённых ОС, не всегда достигает положительного эффекта, достаточно токсична и нередко вызывает осложнения у больных. В настоящее время при неэффективности системной химиотерапии у больных с ОС используют внутриполостные введения различных иммуномодуляторов. Установлено, что наибольшей эффективностью обладают цитокины IL-2 и интерферона-γ.

В **Российском научном онкологическом центре им. Н.Н. Блохина** (Москва) К.С. Титовым с соавт. проведено изучение эффективности внутриполостной адаптивной иммунотерапии рекомбинантным интерлейкином-2 (rIL-2) в монорежиме и в сочетании с лимфокин-активированными киллерными клетками (rIL-2/LAK) в лечении пациенток с химиорезистентными формами РЯ. В исследовании участвовало 73 женщины с платино-таксано-резистентными формами РЯ, у которых течение заболевания было осложнено прогрессированием опухолевого процесса в виде появления метастатического плеврита и асцита. Средний возраст пациенток составил 52,4±3,1 года. По поводу основного заболевания пациентки в течение 1,5-5,5 лет получали химиотерапевтическое лечение, которое было признано неэффективным. В зависимости от вида проводимой внутриполостной биотерапии все больные РЯ были разделены на 2 группы. Пациентки 1-й группы (n=46) получали внутриполостную IL-2 иммунотерапию (препарат Ронколейкин®) в сочетании с аутологичными LAK, во 2-й группе (n=27) для лечения была использована внутриполостная IL-2 иммунотерапия (препарат Ронколейкин®) [171].

После клинического обследования и цитологического подтверждения наличия опухолевых клеток в экссудате больным под местной анестезией выполнялось дренирование в течение 2-3 недель плевральной или брюшной полости «Плевроканом». Эвакуировалось максимально возможное количество экссудата в стерильные ёмкости с гепарином. Затем путем центрифугирования экссудат разделяли на

клеточную и плазменную части. Далее из моноклеарных клеток генерировали LAK.

Все больные получили по 1-3 курса IL-2/LAK иммунотерапии. Каждый курс состоял из 5-20 внутриполостных введений IL-2 в дозе 0,5-1,0 мг и 2-8 введений LAK по  $(50-100) \cdot 10^6$  клеток. Длительность курса лечения составила 1-3 недели. Эффективность лечения оценивали по срокам накопления экссудата, уровню маркера СА-125, данным рентгенологического и ультразвукового исследований, также изучались иммунологические показатели. Как правило, эффективность лечения определяли после 2-3 недель терапии, при стойкой экссудации лечение продолжали до 1 месяца.

Объективный эффект при IL-2/LAK иммунотерапии был достигнут у 86,9% пациенток и при IL-2 иммунотерапии – в 77,7% случаев с удовлетворительной переносимостью и отсутствием гематологической токсичности (таблицы 11 и 12).

Клинические данные получили лабораторное подтверждение: в процессе иммунотерапии из экссудата исчезали опухолевые клетки, проходя стадию дегенерации, на фоне увеличения в выпоте активированных лимфоцитов типа иммунобластов. Цитотоксическая активность LAK против аутологических опухолевых клеток возрастала, в среднем, с 35% до 56 % [171].

Такая же схема терапии была использована при лечении 28 больных РМЖ с экссудативным метастатическим плевритом. Общая эффективность лечения IL-2/LAK иммунотерапии составила 92,3% и IL-2 иммунотерапии – 86,6% [171].

В Российском научном онкологическом центре им. Н.Н. Блохина (Москва) К.С. Титовым с соавт. также продемонстрирована возможность использования внутриперикардальной иммунотерапии для лечения опухолевых перикардитов, которые сопровождали течение РЯ и РМЖ [173]. Суммарная эффективность внутриперикардальной иммунотерапии с использованием рекомбинантного интерлейкина-2 (препарат Ронколейкин®) и аллогенных (донорских) LAK-клеток

составила 95,4%, в случае применения IL-2 (препарат Ронколейкин®) в монорежиме позитивный эффект был достигнут в 86,7% случаев [173].

Таблица 11.

Клиническая эффективность внутриполостной IL-2/LAK иммунотерапии опухолевых асцитов и плевритов у больных раком яичников [К.С. Титов с соавт., 2012]

Показатель	Клиническая эффективность внутриполостной IL-2/LAK иммунотерапии (n / %)		
	Асциты (n = 28)	Плевриты (n = 18)	Всего (n = 46)
Полная ремиссия	14 / 50,0%	14 / 77,1%	28 / 60,8%
Частичная ремиссия	10 / 35,7%	2 / 11,1%	12 / 26,1%
<b>Общий эффект</b>	<b>24 / 85,7%</b>	<b>16 / 88,8%</b>	<b>40 / 86,9%</b>
Без эффекта	4 / 4,3%	2 / 11,2%	6 / 13,1%

Таблица 12.

Клиническая эффективность внутриполостной IL-2 иммунотерапии опухолевых асцитов и плевритов у больных раком яичников [К.С. Титов с соавт., 2012]

Показатель	Клиническая эффективность внутриполостной IL-2 иммунотерапии (n / %)		
	Асциты (n = 28)	Плевриты (n = 18)	Всего (n = 46)
Полная ремиссия	4 / 26,7%	5 / 50,0%	9 / 33,3%
Частичная ремиссия	8 / 53,4%	4 / 40,0%	12 / 44,4%
<b>Общий эффект</b>	<b>12 / 80,1%</b>	<b>9 / 90,0%</b>	<b>21 / 77,7%</b>
Без эффекта	5 / 29,9%	1 / 10,0%	6 / 22,3%

Таким образом, применение внутриполостной иммунотерапии рекомбинантным интерлейкином-2 и лимфокин-активированными киллерными клетками открывает новые возможности лечения опухолевых серозитов, которые сопровождают течение онкогинекологических заболеваний и РМЖ. Проведённые исследования указывают на высокую эффективность и безопасность иммунотерапии опухолевых серозитов рекомбинантным IL-2 (препарат Ронколейкин®) как в сочетании с LAK, так и в монорежиме.

Внутриполостная иммунотерапия практически не вызывает у больных побочных эффектов, за исключением явлений умеренной гипертермии, а легко купируется антипиретиками.

### **РОНКОЛЕЙКИН® В ЛЕЧЕНИИ ГИНЕКОЛОГИЧЕСКИХ ГНОЙНО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ**

Несмотря на все достижения клинической фармакологии и оперативной гинекологии, лечение гнойных воспалительных заболеваний органов малого таза остается одной из актуальных проблем современной медицины, поскольку могут приводить к потере специфических функций женского организма, к инвалидизации больных, а также к летальному исходу. В частности, септические осложнения в послеродовом периоде, как причина материнской смертности, продолжают держать печальное лидерство, доля его с акушерскими кровотечениями. Возрастание частоты антибиотикорезистентности бактерий значительно снижает эффективность антибактериальной терапии, что приводит к осложнённому течению послеоперационного периода.

Успехи в изучении патогенеза септического процесса позволили выявить роль компонентов системного воспалительного ответа и определить ведущую роль дисфункции иммунной системы [60]. Гинекологические гнойно-воспалительные заболевания приобретают особую актуальность в послеродовом периоде, так как во время беременности и в ранние сроки послеоперационного периода у женщин имеет место снижение иммунологической защиты, и это является благоприятным фактором для развития осложнений. Развитие осложнений в послеродовом периоде на фоне подавленной реактивности иммунной системы часто связано также и с патологическим течением беременности. Наблюдаемые критические состояния в акушерстве могут быть обусловлены острой массивной кровопотерей, тяжёлыми гестозами, гнойно-септическими осложнениями. Эти состояния сопровождаются эндогенной

интоксикацией, полиорганной недостаточностью и вторичным иммунодефицитом [55, 56]. Обследование пациенток с гнойными воспалительными заболеваниями придатков матки выявил у всех больных нарушения иммунного статуса преимущественно в клеточном звене [120]. Формирование клеточного иммунодефицита в очаге хронического воспаления также является характерной чертой длительного течения хронического эндометрита [97]. При этом формирование хронического воспаления связывают не столько с вирулентностью микроорганизма, сколько с особенностями иммунной реакции макроорганизма и локальным иммунитетом эндометрия [65]. Всё это является обоснованием для применения иммунотерапии в комплексном лечении гинекологических больных.

В акушерско-гинекологической практике Ронколейкин® применяется в комплексной терапии гнойных послеродовых заболеваний [2-6, 38, 166], для лечения гинекологического сепсиса [138, 139, 149], инфицированных ран промежности [75], гнойных воспалительных заболеваний придатков матки [28, 86, 87, 105, 107, 144], хронического эндометрита [97].

Впервые Ронколейкин® был применён И.Е. Зазерской для лечения послеродовых инфекционных осложнений в **Институте акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта** (Санкт-Петербург) в 1997 году при лечении 40 пациенток (20 – после естественного родоразрешения и 20 – после кесарева сечения). Ронколейкин® применяли в виде 2-3 внутривенных введений в дозе 1 мг. Через 1-2 суток после введения препарата происходило уменьшение клинических симптомов интоксикации, снижение температуры тела, тахикардии, одышки, уменьшение болезненности матки. Гемограммы демонстрировали более быстрое снижение лейкоцитарного индекса и нарастание количества лимфоцитов по сравнению с теми больными, которым применяли традиционное консервативное лечение. Включение Ронколейкина® в комплексное лечение родильниц позволило сократить срок госпитализации на 2-3 дня [38, 169].

Начиная с 1998 года, эффективность применения Ронколейкина® в комплексной терапии послеродового эндометрита подтверждена исследованиями Л.И. Аноховой с соавт. в **Читинской государственной медицинской академии** (г. Чита) [2-6]. В исследовании участвовали женщины в возрасте от 20 до 40 лет. Суммарно обследовано 85 родильниц с эндометритом после кесарева сечения. Анализ иммунограмм выявил наличие у больных лейкоцитоза, снижение абсолютного числа лимфоцитов и клеток, несущих маркеры CD3+, CD4+ и CD22+, падение концентрации IgG, а также усиление постоянного внутрисосудистого свертывания крови. Лечение всех больных включало стандартную комплексную терапию (СКТ), пациенткам опытной группы (n=30) дополнительно вводили Ронколейкин® внутривенно капельно по 1 мг, двукратно, через сутки.

Включение Ронколейкина® в комплексное лечение сопровождалось нормализацией указанных показателей иммунитета и системы гемостаза. У больных контрольной группы (n=25) по завершении курса СКТ количество лейкоцитов снизилось, но не достигло показателей, характерных для здоровых беременных. Число Т- и В- лимфоцитов по-прежнему оставалось уменьшенным. У больных практически не изменилась концентрация иммуноглобулинов. В показателях гемостаза в данной группе пациенток отмечалось лишь приближение к норме времени свертывания крови.

Существенные отличия установлены в клиническом течении заболевания при сравнении показателей опытной и контрольной групп. Лечебный эффект препарата проявлялся в улучшении самочувствия, уменьшении болей в животе и количества лохий, проявлении общих и местных воспалительных явлений и благоприятном заживлении послеоперационного шва на матке и передней брюшной стенке, а также сокращении сроков лечения (таблица 13).

Позитивный клинический эффект Ронколейкина® в комплексном лечении родильниц с эндометритом также отмечен в исследованиях, проведенных в **Педиатрической медицинской академии** (Санкт-

Петербург) [105] и в **Пензенском институте усовершенствования врачей МЗ РФ** (г. Пенза) [147]. Применение Ронколейкина® приводило к купированию воспалительных явлений, нормализации иммунологических показателей, прежде всего, Т-клеточного звена, и было совместимо с кормлением новорожденных, что является важнейшим требованием к препаратам, применяемым в послеродовом периоде.

Таблица 13.

Клинический эффект применения Ронколейкина® у женщин с эндометритом [Л.И. Анохова с соавт., 2010, 2013]

Клинические критерии	Клиническая эффективность (M±SD)	
	СКТ	СКТ + Ронколейкин
Улучшение самочувствия	5-7 день	2-3 день
Нормализация температуры тела	3-7 день	2-3 день
Прекращение озноба	4-5 день	2 день
Ликвидация тахикардии	3-4 день	1-2 день
Отсутствие боли	3-4 день	1-2 день
Исчезновение признаков воспаления	10-12 день	8 день
Применение антибиотиков	обязательно	ограничено
Релапаротомия	3 случая	отсутствие
Состояние рубца на передней брюшной стенке	гипертрофический, 2 случая	нормотрофический
Сроки пребывания в стационаре	21-29 дней	12-14 дней

СКТ – стандартная комплексная терапия

По данным П.М. Нурмагомедовой с соавт. (**Дагестанская государственная медицинская академия**, г. Махачкала) при осложнённых формах послеродового эндометрита имеет место нарушение баланса цитокинов, что приводит к дисрегуляции иммунной системы и манифестации синдрома системной воспалительной реакции (ССВР) вплоть до развития сепсиса и полиорганной недостаточности. Эндолимфатическое введение Ронколейкина® (по 0,5 мг в 10 мл 0,9% физраствора, однократно) в

послеоперационном периоде в составе комплексной терапии больных с осложнёнными формами послеродового эндометрита способствовало быстрому уменьшению степени интоксикации, исчезновению признаков воспаления и нормализации нарушенных показателей иммунного статуса больных, что в итоге сократило длительность пребывания в стационаре [96].

В структуре воспалительных послеродовых заболеваний раневая инфекция имеет существенный удельный вес. Оценка эффективности локального применения Ронколейкина® проведена М.А. Кучеренко с соавт. в **НИИ акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта РАМН**. Под наблюдением находилось 50 родильниц с инфицированными ранами промежности и передней брюшной стенки. Все пациентки получали стандартное лечение, включающее хирургическое вскрытие, дренирование и регулярную обработку ран, а также антибактериальную, противовоспалительную терапию, физиотерапевтические методы лечения. Лечение 35 родильниц (опытная группа) было дополнено локальным применением Ронколейкина®. Препарат вводили подкожно в две точки в дозе 0,5 мг с интервалом между инъекциями 1 день.

У пациенток основной группы происходило быстрое уменьшение местных признаков инфекции, снижение количества раневого отделяемого, отёчности и воспалительной реакции краев раны и окружающих тканей. В группе сравнения очищение раны и переход раневого процесса в фазу пролиферации происходили на 2-3 дня позже.

Включение Ронколейкина® в комплексное лечение родильниц основной группы приводило к уменьшению количества вводимых лекарственных препаратов, в том числе и антибактериальных средств, более раннему наложению вторичных отсроченных швов на рану промежности и сокращению сроков госпитализации. Локальное введение Ронколейкина® не вызывало у родильниц клинически значимых побочных эффектов, а также реакций аллергического и токсического характера [75].

Эффективность экстракорпоральной иммунотерапии в сочетании с антибиотикотерапией продемонстрирована в исследовании, проведённом В.Н. Серовым с соавторами в **ГУ НИИ клинической иммунологии СО РАМН** (г. Новосибирск) совместно с **Российским центром перинатологии, акушерства и гинекологии** (Москва) [138, 139]. Было обследовано 111 реанимационных больных акушерского профиля, у которых в 91% случаев регистрировался эндотоксикоз тяжёлой и крайне тяжёлой степени, которому сопутствовала выраженная лимфопения, снижение относительного содержания и функциональной активности Т-клеток (CD3+, CD4+, CD8+) и значительное снижение моноцитов, несущих DR-рецепторы (ниже 30%). Клинико-лабораторный анализ показал, что повышенный апоптоз лимфоидных клеток является одним из патогенетических механизмов развития иммунодефицита у данной категории больных и сопряжён с высоким риском перехода ССВР (синдром системного воспалительного ответа) в генерализованную форму хирургической инфекции (сепсис, септический шок).

Ронколейкин® использовали для проведения экстракорпоральной иммунотерапии (ЭИТ) аутологичными IL-2 активированными лимфоцитами в дозе 100 МЕ в мл. В результате проведённого исследования продемонстрирован протективный эффект rIL-2 в отношении активационно-индуцированной гибели Т-лимфоцитов. Применение Ронколейкина® в составе ЭИТ способствовало коррекции иммунных нарушений и профилактике генерализации инфекции у данной категории больных. Показано, что применение ЭИТ приводит к купированию признаков критического состояния в течение 3-7 суток и достоверному снижению у 90% больных уровня апоптоза Т-лимфоцитов, в среднем, на 33% [138, 139].

Ещё одно исследование эффективности Ронколейкина® в комплексном лечении реанимационных больных акушерского профиля проведено Н.А. Хониной с соавторами в **ГУ НИИКИ СО РАМН** на базе **Родильного дома МКБ №1** г. Новосибирска [149]. В исследование были включены 30 родильниц с осложнённым течением послеродового периода, причём, в

90% случаев было выполнено оперативное родоразрешение. Контрольную группу (без осложнений) составили 20 женщин. Проведённый анализ показал, что женщины с акушерской патологией характеризовались тяжёлым клиническим течением SIRS/ПОН (SIRS - синдром системного воспалительного ответа; ПОН – полиорганная недостаточность). Это проявлялось: увеличением среднего балла по шкалам APACHE и SOFA –  $16,4 \pm 0,8$  и  $9,5 \pm 0,9$  баллов, соответственно (APACHE - шкала оценки тяжести состояния больных, SOFA - шкала оценки недостаточности функции органов при сепсисе); высокими значениями лейкоцитарного индекса интоксикации (ЛИИ) –  $15,0 \pm 2,6$ ; высокой частотой эндотоксикоза крайне тяжелой степени – 73,3%. Оценка иммунологических параметров выявила у женщин с послеродовыми осложнениями абсолютную лимфопению, снижение содержания Т-клеток, выраженный дефицит HLA-DR+ моноцитов ( $23,3 \pm 4,4$ ), а также угнетение митоген-стимулированной пролиферации Т-клеток ( $19546 \pm 4015$  имп./мин). Исследование апоптоза свежевыделенных клеток крови у родильниц с акушерской патологией выявило высокий уровень гибели лимфоцитов (12,0%) и моноцитов (21,7%). При анализе биологической активности сывороточных факторов крови было отмечено усиление продукции цитокинов с провоспалительной активностью (индекс  $2,2 \pm 0,3$  расч. ед.), показатели супрессорной активности регистрировались в границах нормативного диапазона. Ронколейкин® в комплексном лечении этих 30 реанимационных больных акушерского профиля использовали для проведения экстракорпоральной иммунотерапии (ЭИТ) активированными лимфоцитами в сочетании с экстракорпоральной антибиотикотерапией. Проведённый анализ эффективности Ронколейкина® в комплексном лечении реанимационных больных показал, что проведение ЭИТ сопровождалось коррекцией Т-лимфоцитарно-моноцитарной иммунодепрессии, что проявлялось увеличением содержания HLA-DR+ моноцитов, возрастанием абсолютного количества лимфоцитов, усилением пролиферативной активности Т-клеток и снижением уровня апоптоза лимфоцитов и

моноцитов. Иммунокорригирующие эффекты сопровождались регрессом клинических признаков критического состояния в течение 3–7 суток.

Позитивное влияние клеточной терапии с использованием Ронколейкина® на репродуктивные функции пациенток с хроническим эндометритом показано в пилотном исследовании, проведённом Т.В. Овсянниковой с соавт. в **НИИ клинической и экспериментальной лимфологии СО РАМН** (г. Новосибирск) [97]. В исследование включены 22 пациентки с хроническим эндометритом в возрасте от 22 до 35 лет с нарушением репродуктивной функции (привычным невынашиванием беременности). Лечебная процедура включала внутриматочное введение аутогенных моноклеарных клеток (МНК) периферической крови, активированных Ронколейкином®. Клеточная терапия активированными МНК приводила к улучшению состояния эндометрия: биофизический профиль по данным УЗИ через 2 месяца увеличился с 10 баллов до 12-16 баллов. У 45% пациенток (с индексом 16 баллов) при наблюдении в течение 6 месяцев наступила желанная беременность [97].

В **Красноярском государственном медицинском университете им. проф. Войно-Ясенецкого** Т.А. Макаренко, С.С. Даташвили, П.В. Сарап и др. было показано, что гнойным воспалительным заболеваниями придатков матки (ГВЗПМ) сопутствуют нарушения иммунного статуса, преимущественно в клеточном звене иммунитета, что проявлялось выраженной лимфопенией, Т-лимфопенией, увеличением доли CD95+ клеток, а также повышением содержания провоспалительных цитокинов [28]. Авторами в период с 2004 по 2010 гг. были проведены проспективные исследования, посвящённые оптимизации лечения больных с ГВЗПМ, на базе гинекологического отделения МУЗ «Городская клиническая больница № 6 им. Н.С. Карповича» г. Красноярска [86, 87]. В исследование были включены больные в возрасте от 18 до 49 лет, при этом у 39,4% пациенток (группа А, n=43) заболевание развилось на фоне применения ВМК (внутриматочные контрацептивы), а у 60,6% (группа В, n=66) – без применения ВМК [86]. Всем пациенткам проводили оперативное лечение, после чего устанавливалась окончательная

нозологическая форма ГВЗПМ. Статистически значимых отличий по частоте встречаемости той или иной формы ГВЗПМ между группами не обнаружено. 24 пациентки группы А и 26 пациенток группы В дополнительно в первые 5 суток получали Ронколейкин® по 0,5 мг через день подкожно в сочетании с другими компонентами лечения. На фоне иммунотерапии (ИТ) Ронколейкином® и метаболической терапии (МТ) уже на 5-7 сутки наблюдали снижение интоксикации и клиническое улучшение, что сопровождалось значимым увеличением CD3+, CD4+, CD16+, CD20+. При этом достоверно уменьшилась доля CD25+, CD38+, CD95+ ( $p < 0,001$ ). Использование ИТ и МТ позволило добиться снижения сроков стационарного лечения, в среднем, на 5 суток [87]. Проведённые исследования показали, что основной акцент в первые дни поступления пациенток с ГВЗПМ в стационар необходимо делать на коррекцию Т-клеточного звена иммунитета. Оптимальное решение этой задачи, по данным авторов, – включение в состав комплексной терапии Ронколейкина® в сочетании с реамбрином и эссенциале [28, 86].

Таким образом, накопленный опыт применения Ронколейкина® в комплексном лечении гнойно-воспалительных заболеваний органов малого таза указывает на его эффективность и целесообразность применения. Препарат снижает степень интоксикации и выраженность воспаления, ускоряет процесс заживления послеоперационной раны и уменьшает проявления иммунодефицита. Ронколейкин® способствует росту фибробластов и регулирует синтез коллагена. За счёт указанных свойств он стимулирует регенерацию и предупреждает образование грубых рубцов.

### **РОНКОЛЕЙКИН® В ЛЕЧЕНИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ, ПЕРЕДАВАЕМЫХ ПОЛОВЫМ ПУТЁМ**

Причиной многих воспалительных заболеваний мочеполовых органов являются вирусы герпеса и папилломы, хламидии, микоплазмы, уреаплазмы и грибы. Удельный вес этих видов инфекций и их сочетаний (ассоциаций) довольно высок в патологии урогенитального тракта женщин. Количество же бессимптомного

носительства половых инфекций, достигает, по разным данным, до 80% всего населения. На данные инфекции не вырабатывается стойкий приобретённый иммунитет, поэтому могут наблюдаться повторные реинфекции и рецидивы заболевания, которые протекают в клинически выраженной или скрытой форме. При этом разнообразие иммунологических нарушений зависит от состава микробных ассоциаций, обуславливающих мочеполовую инфекцию.

В то же время, *a priori*, считается, что при адекватном иммунном ответе и достаточных резервах систем иммунореактивности заражение может не произойти вообще либо может наблюдаться полное освобождение организма человека от патогенных микроорганизмов и выздоровление. Однако недостаточность систем иммунореактивности может приводить к формированию носительства или персистенции инфекции. Персистирование инфекции способствует усугублению уже имеющегося иммунодефицита (иммунодисбаланса) [45].

Защита макроорганизма от любого инфекционного агента основывается на естественных и специфических факторах иммунитета [164]. Данные многочисленных исследований указывают, что состояние клеточного иммунитета определяет успешность борьбы макроорганизма со многими инфекциями, передаваемыми половым путём (ИППП), поскольку деятельность разных популяций Т-лимфоцитов лежит в основе регуляции иммунного ответа при папилломавирусной, герпесвирусной инфекциях, урогенитальном хламидиозе и микоплазмозе, кандидозе.

### **ВИРУСНЫЕ ИНФЕКЦИИ**

В настоящее время к наиболее распространённым вирусным инфекциям, передаваемые половым путём, относят генитальный герпес (ГГ) и папилломавирусную инфекцию (ПВИ). Характерной их особенностью является наличие не только продуктивной стадии, но и латентного течения (персистирующая инфекция). Развитие этих процессов связано со способностью вирусов уклоняться от иммунного ответа.

При вирусных инфекциях несостоятельность клеточного иммунитета проявляется в тесной связи с циклом развития вируса и зависит от степени его вариабельности, иммунологической толерантности и возможности перехода в латентное состояние. Иммунная система здорового человека ограничивает вирусную экспансию, однако в большинстве случаев не способна элиминировать скрытую вирусную инфекцию. В настоящее время выявлены механизмы, обеспечивающие персистенцию вирусов простого герпеса (ВПГ) и папилломы человека (ВПЧ). Важнейшие из них связаны с нарушением активности дендритных клеток и инактивированием Т-лимфоцитов [135]. Получены убедительные данные, что возникновение указанных вирусных заболеваний и дальнейшие рецидивы связаны с ослаблением общего и местного иммунитета. Восстановление функционально полноценного адаптивного противовирусного ответа может обеспечить защиту от вирусной инфекции, эффективный клиренс вирусных частиц и длительно поддерживать бессимптомную стадию.

#### ПАПИЛОМАВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ

Папилломавирусная инфекция (ПВИ) является причиной инфекционных заболеваний кожи и слизистых оболочек и характеризуется широким распространением, высокой контагиозностью, хроническим рецидивирующим течением, а также многообразием клинических проявлений. Вирус папилломы человека (ВПЧ) является чисто эпителиотропным вирусом и имеет характерный жизненный цикл, связанный с дифференцировкой кератиноцитов. Вирус инфицирует только пролиферирующие эпителиальные клетки базального слоя, а процесс размножения и формирования вирусных частиц происходит в поверхностных слоях. В заражённой клетке вирус существует в двух формах – episомальной (в цитоплазме клетки) и интегрированной (встроенной в хромосому клетки). Первую из них считают доброкачественной формой, вторую определяют как злокачественную форму паразитирования вируса, связанную с неопластическими процессами. Вирус изменяет функцию эпителиальных клеток, в результате чего они начинают бесконтрольно

делиться. Наиболее распространённой клинической формой ПВИ являются остроконечные кондиломы, которые являются резервуаром ВПЧ, вирус накапливается также и в тканях, окружающих кондилому.

В настоящее время насчитывается более сотни ВПЧ, около 30 типов ассоциированы с поражением аногенитальной области. Среди последних особую опасность представляют ВПЧ высокого онкогенного риска, наличие которых ассоциируется с развитием рака шейки матки: в 93% случаев цервикальный рак вызывается ВПЧ, из них в 70% случаев – ВПЧ 16 и 18 типа.

ВПЧ может неопределённое время находиться в латентном состоянии, в глубине кожи и слизистых, не выделяясь при этом на поверхность. В таком состоянии его сложно выявить методом ПЦР. Инкубационный период ПВИ, при котором при обнаружении ДНК вируса отсутствуют клинические и морфологические изменения, может длиться от 2-х месяцев до нескольких лет. При воздействии различных триггерных факторов возможна активизация вируса с его последующим размножением, в результате инфекция переходит в продуктивную стадию с клиническими проявлениями. Прогрессия латентной ПВИ в клиническую или субклиническую форму возможна почти в каждом десятом случае [133].

Естественное течение ПВИ во многом зависит от состояния иммунной системы. Так, примерно в 30% случаев в течение 6-12 месяцев возможна самопроизвольная элиминация вируса и излечение. В других случаях наблюдается длительное рецидивирующее течение ПВИ. При этом количество вируса находится в чёткой связи с состоянием иммунитета слизистых. Изученные в настоящее время иммунопатогенетические особенности гинекологических заболеваний, вызванных ВПЧ, указывают, что ПВИ затрагивает многие компоненты иммунитета на системном и локальном уровнях. В частности, способность ВПЧ уклоняться от иммунного ответа базируется на их способности модифицировать процесс созревания дендритных клеток. Снижение продукции IL-2 у последних приводит к нарушению их способности активировать NK-, Т- и В-лимфоциты [51]. В ряде

исследований имеются убедительные данные, указывающие на нарушение клеточного иммунного ответа при персистенции ВПЧ, дисбаланс цитокиновой регуляции и угнетении Th1-звена цитокинов, в частности, снижении продукции IFN- $\gamma$  и IL-2 [132].

Несмотря на отсутствие единой этиотропной терапии ПВИ, установлено, что лечение больных с манифестными формами ПВИ должно быть комплексным и включать не только различные методы деструкции образований, но и назначение иммуномодулирующих препаратов [66, 104, 132].

Возможности IL-2 терапии ПВИ связаны со способностью этого цитокина противодействовать апоптозу Т-лимфоцитов и, как следствие, коррекции вирус-ассоциированной лимфопении, а также восстанавливать нарушенный вирусом процесс созревания дендритных клеток [135]. Превалирующее значение клеточного иммунитета как в персистенции ПВИ, так и в спонтанном регрессе поражений делает вполне обоснованным применение Ронколейкина<sup>®</sup> - рекомбинантного интерлейкина-2 человека.

Клинические исследования эффективности и переносимости терапии Ронколейкином<sup>®</sup> патологии шейки матки, обусловленной ПВИ, проведены в Перми, Краснодаре, Витебске, Иркутске, Ангарске и Санкт-Петербурге. Иммунохимию Ронколейкином<sup>®</sup> проводили в сочетании с традиционными методами эксцизии или деструкции папилломатозных (кондиломатозных) образований.

Локальное введение Ронколейкина<sup>®</sup> в качестве монотерапии применяли в **Пермской государственной медицинской академии** (на базе МЧС № 9 г. Перми, В.М. Падруль) для лечения 17 пациенток с эктопией шейки матки в сочетании с ПВИ. Препарат вводили в дозе 0,5 мг в две точки шейки матки трижды с интервалом между инъекциями в два дня. Побочных реакций и осложнений не отмечалось. При двукратном обследовании этих пациенток через 3 недели и 3 месяца после проведенного лечения не было обнаружено признаков ПВИ у 13 пациенток, криодеструкция проявлений ПВИ на шейке матки выполнена 4 больным [103].

На базе этой же клиники А.А. Олиной и В.М. Падруль было проведено двойное плацебо-контролируемое исследование, включающее 63 женщины, которые были распределены на две группы [98]. Всем больным назначали Виферон<sup>®</sup>-3 ректально, дополнительно пациенты I группы (31 человек) получали локально Ронколейкин<sup>®</sup>, а пациенты II группы (32 человека) – препарат плацебо. Ронколейкин<sup>®</sup> (после предварительного разведения в 0,5 мл 0,9% раствора NaCl) вводили под слизистую шейки матки в две точки в дозе 0,25 мг на 4, 6, 8 день применения Виферона. СО<sub>2</sub> лазеродеструкцию выполняли после завершения курса иммунохимиотерапии на 7-9 день менструального цикла.

Контрольное клинико-лабораторное обследование через месяц после проведенной терапии показало, что в I группе ВПЧ обнаружен у 2 пациенток – эффективность терапии составила 93,5%. Во II группе положительными были 9 проб – эффективность терапии составила 71,8%. Полная эпителизация раневой поверхности в I группе отмечена у 28 пациенток и во II группе – у 25. Повторная деструкция участков эктопии была проведена 1 пациентке в I группе и 5 больным во II группе. Рецидивов остроконечных кондилом не наблюдали [98].

Сравнительный анализ уровня цитокинов в крови и во влагалищной жидкости, проведенный на 5-7 день после лечения, показал достоверные отличия у пациентов I и II групп. В I группе выявлено достоверное увеличение содержания IL-1 $\beta$ , IL-2 в крови и IL-1 $\beta$ , IL-2, TNF- $\alpha$  – во влагалищной жидкости. Во II группе достоверных изменений не отмечено. Характерным для обеих групп было снижение уровня IL-4 в крови и во влагалищной жидкости (достоверное снижение – только для I группы). Через месяц после лечения во II группе сохранялся дисбаланс в содержании цитокинов в крови и во влагалищной жидкости, что свидетельствует о недостаточной эффективности терапии и может являться предрасполагающим фактором для развития рецидивов заболевания [33].

Сочетанное применение локального и системного (подкожного) введения Ронколейкина<sup>®</sup> осуществлено М.Р. Щербань и С.А. Галустян при лечении рецидивирующей ПВИ у 16 женщин на базе **Кубанского**

государственного медицинского университета (г. Краснодар). Иммунотерапию Ронколейкином<sup>®</sup> проводили всем пациенткам однократно за сутки до хирургического вмешательства и трижды после операции, начиная с первых суток с интервалом 72 часа. В каждом введении использовали 1,0 мг Ронколейкина<sup>®</sup> в 2 мл раствора: 1 мл вводили в 2 точки по 0,5 мл под плоскую кондилому шейки матки и одновременно оставшийся 1 мл – подкожно в верхнюю треть внутренней поверхности бёдер. Оценка эффективности, проведённая через 1 и 6 месяцев после курса указанной терапии, показала клиническое излечение у 100% женщин [162].

Эффективность иммунотерапии Ронколейкином<sup>®</sup> в составе комбинированного лечения пациенток с различными формами ПВИ было оценено Д.М. Семёновым с соавт. в **Витебском государственном медицинском университете** (г. Витебск, Беларусь) [49]. Иммунотерапия была проведена 47 пациенткам с латентным течением ПВИ, препарат вводили подкожно по 0,5 мг через 2-3 дня, N5. Элиминация была достигнута у 35 больных (74,4%), прогрессирование ВПЧ-инфекции – у 3 женщин (6,4%), таблица 14 [133].

Таблица 14.

Влияние Ронколейкина<sup>®</sup> на течение инфекционного процесса у пациенток с латентной формой ПВИ  
[по данным Д.М. Семёнова с соавт, 2008]

Показатели эффективности лечения	Эффективность лечения, абс. (%±m)	
	Иммунотерапия Ронколейкином (n=47)	Лечение не проводилось (n=140)
Элиминация ВПЧ	35 (74,4±6,3)*	31 (22,1±3,5)
Прогрессирование в клиническую или субклиническую форму	3 (6,4±3,6)	32 (22,9±3,6)

\* – различия с группой пациенток, у которых лечение не проводилось, статистически значимы, p<0,05

Эффективность комбинированного лечения была изучена в рандомизированном клиническом исследовании с участием 95 женщин с субклиническими формами ПВИ и цервикальной интраэпителиальной неоплазией (CIN I-III). Все пациентки были разделены слепым методом на 2 группы. В 1-ой группе (n=54) применяли комбинированное лечение: терапию Ронколейкином<sup>®</sup> начинали за 7-10 дней до деструкции очагов, препарат вводили подкожно по 0,5 мг через 2-3 дня, курс иммунотерапии включал 5 инъекций. Лечение пациенток 2-ой контрольной группы (n=41) включало только локальную деструкцию очагов. Результаты лечения оценивали через 6-8 недель. Полученные данные показали, что эффективность лечения с применением Ронколейкина<sup>®</sup> была статистически значимо выше (таблица 15).

Таблица 15.

Влияние Ронколейкина<sup>®</sup> на результаты лечения пациенток с клиническими и субклиническими формами ВПЧ-инфекции и CIN I – III [по данным Д.М. Семёнова с соавт, 2008]

Показатели эффективности лечения	Эффективность лечения, абс. (%±m)	
	Основная группа, n=54	Группа контроля, n=41
Клиническое выздоровление, элиминация ВПЧ	45 (83,3±5,1)*	25 (60,98±7,71)
Рецидив ВПЧ-инфекции	8 (14,8±4,9)**	19 (46,3±7,9)
Повторная патология шейки матки	2 (3,7±2,6)	3 (7,3±4,1)

\* – различия статистически значимы по отношению к группе контроля при p<0,05

\*\* – различия статистически значимы по отношению к группе контроля при p<0,001

Клиническое выздоровление и элиминация ВПЧ в 1-й группе произошло у 45 пациенток из 54, что составило 83,3%. В то же время при проведении только деструкции (2-я группа) аналогичный показатель составил 60,9% (25 пациенток из 41). Частота рецидивов через год составила соответственно 14,8% и 46,3%, а повторная патология шейки матки – 3,7% и 7,3% [128, 132, 133].

Как показано в исследовании, длительное течение инфекционного процесса и склонность к активации с развитием субклинических и клинических проявлений обусловлено дефектами в Т-хелперном звене иммунной системы. При различных вариантах клинического течения ПВИ наблюдается статистически достоверное снижение CD2+, CD3+, CD4+ клеток, CD4+/CD8+ и снижение выработки эндогенного интерлейкина-2 в ответ на АГ ВПЧ (таблица 16) [130, 131].

Добавление интерлейкин-2 в бластные культуры клеток больных с различными вариантами ПВИ приводило к усилению экспрессии IL-2R (CD25+) в ответ на АГ ВПЧ [130, 131].

Таблица 16.

Уровень интерлейкина-2 в крови пациенток  
с различными вариантами течения ПВИ [Д.М. Семёнов, 2008]

Вариант ПВИ	Уровень интерлейкина-2 (пг/мл) M±m	p-level
Латентная инфекция (n=21)	23,52 ± 4,96	p<0,001
Субклиническая форма (n=15)	25,27 ± 4,86	p<0,001
Клиническая форма (n=11)	24,82 ± 4,29	p<0,001
Контрольная группа (n=20)	44,95 ± 4,40	p<0,001

Проведённое в **Витебском государственном медицинском университете** (г. Витебск, Беларусь) исследование позволило оценить экономическую эффективность различных вариантов лечения пациенток с ПВИ при расчёте на 1000 пролеченных пациенток. Были оценены такие экономические показатели, как: народнохозяйственный ущерб от одного случая заболевания, предотвращённый экономический ущерб, коэффициент эффективности затрат. Было показано, что при проведении иммунотерапии Ронколейкином® на каждый вложенный в лечение доллар можно ожидать экономию в размере 4,28 доллара при латентной ПВИ и 0,54 доллара при комбинированном лечении субклинической ПВИ и ЦИН [129].

Особую значимость приобретает лечение предраковых заболеваний шейки матки, сопряжённых с ПВИ, у иммунокомпрометированных лиц. К таковым, в частности, относятся ВИЧ-инфицированные женщины. Исследования, указывающие на возможные пути профилактики рака шейки матки у этого контингента больных, проведены в **Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования** (г. Иркутск) и в **Ангарском перинатальном центре** (г. Ангарск) Е.С. Свердловой и Т.В. Диановой [30, 31, 124, 125]. ВПЧ в присутствии ВИЧ реализует свою онкопрограмму за 6-12 мес. Сочетание ВИЧ и ВПЧ приводит к значительному усугублению иммунодефицита при сравнении с пациентами с ВИЧ без ВПЧ (таблица 17).

Таблица 17.

Влияние ВПЧ на иммунитет ВИЧ-инфицированных женщин  
[по данным Т.В. Диановой и Е.С. Свердловой, 2010]

Показатель	Содержание лимфоцитов и иммуноглобулинов у больных	
	ВИЧ+ВПЧ+ ЦИН 2-3 ст.	ВИЧ
CD4+ (%)	28,8	33,5
CD8+ (%)	32,3	26,2
CD4+/CD8+	0,8	1,3
CD16+ (%)	9,9	13,6
IgG (г/л)	6,8	6,3
IgM (г/л)	0,89	0,94
IgA (г/л)	0,98	1,8

На сугубо добровольной основе с информированным согласием на наблюдение и лечение Ронколейкином® были пролечены 32 женщины активного репродуктивного возраста (24-32 года) с ЦИН 2-3 ст. и ВИЧ в стадии 4а (без ИППП, туберкулёза, гепатитов В и С, половой путь инфицирования ВИЧ). ВПЧ был выявлен у 24 пациенток (75%), из них

у 16-ти – 16 генотип, у 2-х – 18 генотип, у 6-ти – сочетание 16, 18, 33, 35 и 45 генотипов. Выделены две группы: 1-я группа (n=12) – содержание CD4+ менее 200, вирусная нагрузка (ВН) более 1000 копий/мл, получали ВААРТ; 2-я группа (n=20) – содержание CD4+ более 200, неопределяемая ВН, без ВААРТ. Раствор (2 мл) Ронколейкина® вводили в толщу шейки матки в дозе 0,5 мг в 2 точки по схеме: 5 введений с интервалом 2-3 дня в течение 3 мес. Контрольное обследование на ВПЧ, CD4+ и ВН ВИЧ проводили через 6 и 12 мес. от начала терапии, а цитологическое исследование и кольпоскопию – каждые 3 мес. Комплексная терапия интрацервикальных неоплазий тяжёлой степени включала в себя Ронколейкин® до и после хирургического лечения. В результате местного применения Ронколейкина® у женщин с ВИЧ и ВПЧ повышался уровень CD4+ и CD16+ клеток, соотношение CD4+/CD8+. Иммунотерапия Ронколейкином® способствовала повышению эффективности ВААРТ и предупреждала переход ВИЧ в стадию СПИДа, а ЦИН 2-3 стадии – в рак шейки матки. В цервикальном эпителии снижалась активность ВПЧ, что обуславливало регресс ЦИН в 37,5% наблюдений [92].

Таким образом, терапевтическая эффективность Ронколейкина® свидетельствует о преодолении иммунологической толерантности, имеющей место при ПВИ, за счёт устранения дефектов Т-клеточного звена иммунной системы. Вследствие нормализации клеточного звена иммунитета и устранения дефицита выработки эндогенного интерлейкина-2, развивается адекватный иммунный ответ, что, в конечном итоге, определяет элиминацию ВПЧ. Включение Ронколейкина® в комплексное лечение больных с ПВИ способствует статистически более высокой частоте элиминации ВПЧ, что уменьшает вероятность рецидивов и снижает риск предраковых заболеваний и рака шейки матки. Проведённые исследования указывают на необходимость и эффективность иммунотерапии Ронколейкином® в комплексном лечении больных с различными формами ПВИ. При обнаружении ВПЧ высокого онкогенного риска иммунотерапия Ронколейкином® целесообразна уже при латентном течении инфекции.

## ГЕНИТАЛЬНЫЙ ГЕРПЕС

В этиологии генитального герпеса основное значение принадлежит вирусу простого герпеса (ВПГ) 2 типа. Однако возбудителями генитального герпеса может являться также сочетание ВПГ-1 и ВПГ-2 или моноинфекция ВПГ-1. Доля последнего в этиологии генитального герпеса в настоящее время возросла [12, 29].

При первичном инфицировании вирус герпеса попадает в организм человека, заражая эпителиальные клетки. Затем вирусные частицы связываются с аксонами нервных клеток, проникают внутрь и достигают тела нейрона периферического сенсорного ганглия. Краткий период репликации ВПГ в клетках сенсорных ганглиев сопровождается установлением скрытой (латентной) инфекции, итог которой – выключение репликативной функции вируса в нервных клетках. Поскольку в этот период не образуются новые вирусные частицы, эта фаза инфекции является непродуктивной. В период латентной инфекции вирусный геном сохраняется в ядрах нейронов в виде циклической эписомы.

Существование в латентном состоянии является характерной чертой ВПГ. Персистируя в нервных ганглиях, вирус использует естественные барьеры организма, защищающие нервную систему от иммунных и воспалительных реакций. Это позволяет вирусу уходить от эффекторных механизмов иммунной системы человека.

Латентное состояние герпетической инфекции (ГИ) прерывается её реактивацией, когда в нервных клетках вновь начинается сборка вирусных частиц. Образующиеся вирионы ретроградно транспортируются (спускаются) по аксонам нейронов к эпителиальным клеткам. Различие метаболических возможностей эпителиальных и нервных клеток таково, что только в эпителии обеспечивается активная продукция вирионов. Клинически в этот момент появляются общие симптомы и покровные повреждения, характерные для ГИ.

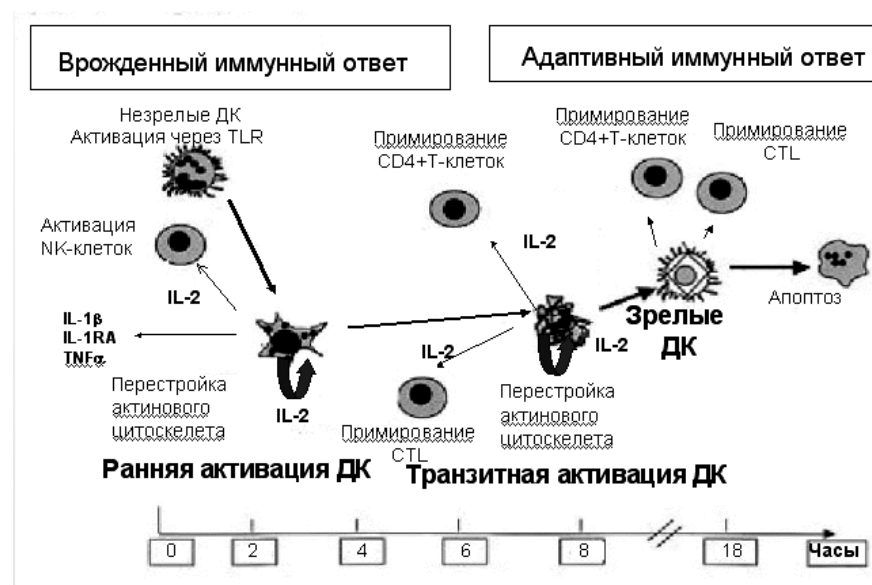
Клинические последствия инфицированности вирусами герпеса многообразны. Считают, что они могут служить причиной неразвивающейся беременности, вторичного бесплодия,

невынашивания беременности, внутриутробного инфицирования. ГИ может способствовать наступлению преждевременных родов и, в конечном счёте, играет важную роль в перинатальной смертности и рождении детей с тяжёлыми нарушениями [46].

Проявления ГИ носят циклический характер: вслед за фазой первичной инфекции наступают периоды латентной инфекции и реактивации. Длительность периодов латентности и выраженность клинических симптомов при реактивации инфекции зависят от возможностей иммунной системы организма контролировать активность репликации вируса.

Современные исследования подтвердили значимость факторов естественного иммунитета, контролирующих чувствительность к ГИ, а также участие факторов адаптивного иммунитета в контроле над фазами латентной инфекции и реактивации [136]. Цитотоксические Т-лимфоциты участвуют в контроле как острой, так и латентной ГИ. Эффективность сдерживания латентной ГИ и начало её реактивации непосредственно зависят от активности цитотоксических Т-лимфоцитов и Т-хелперов первого типа, которые их поддерживают. К настоящему моменту установлено, что одним из факторов, обеспечивающих защитный противовирусный эффект, является гамма-интерферон, который синтезируется CD8+ Т-клетками. Если цитотоксические лимфоциты находятся в активном функциональном состоянии и продуцируют достаточное количество гамма-интерферона, то репликация вируса эффективно подавляется. При любых воздействиях, снижающих функциональную активность Т-лимфоцитов, могут возникать условия для реактивации вируса. Эффективность противовирусного ответа также сопряжена с активностью дендритных клеток, которым принадлежит решающая роль в инициации иммунного ответа как в системе врождённого, так и адаптивного иммунитета [цит. по 136]. Исследования последних лет, выявившие участие интерлейкина-2 в процессах примирования CD4+ Т-клеток и CTL, обеспечения ранних этапов пролиферации лимфоцитов, а также в активации NK, указывают на ключевую роль IL-

2 на ранних стадиях развития иммунного ответа. Полученная информация открывает новую возможность применения лечебных препаратов интерлейкина-2 для поддержки самых ранних этапов иммунных реакций, в том числе при развитии или реактивации вирусной инфекции (рис. 18).



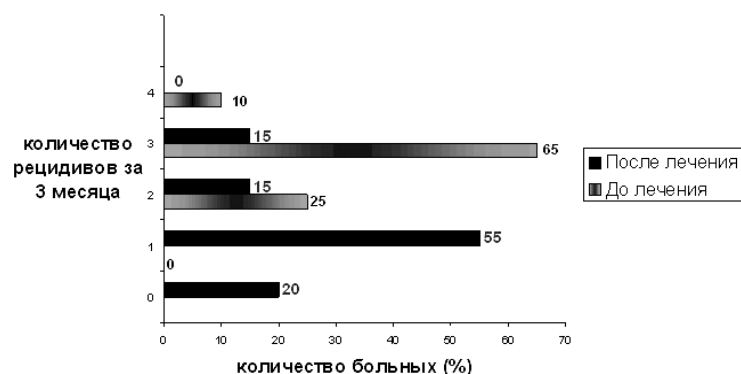
**Рис. 18.** Роль интерлейкина-2 в активации дендритных клеток и инициации адаптивного иммунного ответа  
[Н.Б. Серебряная, В.Н. Егорова, 2007]

Большинство используемых в настоящее время иммунных препаратов с противовирусной активностью действуют на систему врождённого иммунитета, индуцируя продукцию интерферона-альфа и усиливая активность NK-клеток, и не имеют непосредственного действия на систему адаптивного иммунитета. В отличие от них Ронколейкин® действует на оба звена иммунитета. Кроме того, стандартная противовирусная терапия рекомендована при обострении ГИ, т.е. при активной репликации вируса. Ронколейкин® способствует коррекции иммунных дисфункций дополнительно и в фазу латентной

инфекции, что значительно расширяет возможности проводимой терапии и повышает её эффективность [136, 137].



**Рис. 19.** Эффективность монотерапии Ронколейкином® рецидивирующего генитального герпеса [И.В. Князькин и соавт., 2003]



**Рис. 20.** Частота рецидивов генитального герпеса после терапии Ронколейкином® [Н.Б. Серебряная, В.Н. Егорова, 2007]

Пилотные исследования, проведённые А.П. Ремезовым с соавт. в **Медицинской академии последипломного образования** (С.-Петербург), продемонстрировали эффективность применения Ронколейкина® при лечении больных генитальным герпесом [118]. Под наблюдением находились женщины с генитальным герпесом (n=30) в возрасте от 18 до 45 лет, имеющие признаки иммунодефицита в виде количественного и функционального снижения Т-клеток и рефрактерностью клеток к индукторам интерферона. Препарат вводили подкожно по 0,5 мг дважды с интервалом 2 дня. Пациенты группы сравнения получали лечение препаратами интерферона без Ронколейкина®. У больных генитальным герпесом отмечалось достоверное сокращение продолжительности фазы обострения и увеличение продолжительности ремиссии, параллельно наблюдали улучшение показателей Т-клеточного звена иммунитета [118]. При наблюдении в течение 6 мес. рецидивы заболевания отсутствовали.

Эффективность монотерапии Ронколейкином® при лечении больных генитальным герпесом продемонстрирована в исследовании И.В. Князькина с соавт. (**Центр простатологии**, Санкт-Петербург) [57]. При терапии Ронколейкином® (в/в по 0,5-1 мг) наблюдали ремиссию: от 1 года – у 70,6% больных, при стандартной терапии такая продолжительность ремиссии отсутствовала; от 3-х до 9-ти месяцев – у 17,6 % в опытной группе (Ронколейкин®) и у 61,1 % в контроле; неэффективной терапия оказалась у 11,8% в опытной группе и 38,9 % в контрольной (рис. 19).

В **Клинической инфекционной больнице** г. Липецка для лечения генитального герпеса Ронколейкин® применяли внутривенно по 0,5 мг трёхкратно через 48 часов в составе комплексного лечения, включающего противовирусные лекарственные средства, витамины и др. препараты. Пациентам контрольной группы иммунотерапию не проводили. По результатам данного пилотного исследования, проведённого А.А. Мутаевым, после завершения терапии Ронколейкином® у всех пациентов наблюдали улучшение показателей иммунограммы; средняя продолжительность безрецидивного периода

увеличилась в 2 раза по сравнению с контрольной группой и составила 9 мес. [92].

Пилотное исследование по применению Ронколейкина® в составе комплексного лечения 15 больных герпесом с явлениями лейкопении и лимфопении было проведено Н.Б. Серебряной на базе **Медицинской академии последипломного образования** (Санкт-Петербург). Препарат вводили п/к по 0,25 мг/сут. через день, курс включал 5 инъекций. В результате лечения была преодолена тенденция к лейкопении или лимфопении, наблюдавшаяся у больных. Терапия малыми дозами Ронколейкина® также способствовала повышению количества NK-клеток и CD8+ лимфоцитов.

Интерлейкин-2 позитивно влияет на пролиферацию клеток и защищает их от апоптоза, что противостоит вирусной стратегии, которая нацелена на усиление апоптоза и блокирование пролиферации вирус-специфичных эффекторных лимфоцитов. Клинически это приводит не только к купированию эпизодов обострения, но и удлинению безрецидивного периода (рис. 20).

Высокая эффективность применения рекомбинантного интерлейкина-2 (Ронколейкин®) в комплексной терапии генитального герпеса показана О.А. Гизингер с соавт. (**Южно-Уральский государственный медицинский университет**, г. Челябинск) [16, 17]. Препарат применяли с первого дня базисной терапии по 0,5 мг 1 раз в сутки подкожно, N3, в исследовании участвовало 120 женщин. Эффективность комплексной терапии оценивали по показателям этиологического и клинического выздоровления, нормализации иммунологических показателей. Отсутствие ДНК ВПГ через 6 мес. после лечения наблюдали у 95,7% женщин, а через 1 год – у 77,1%. У больных, пролеченных без использования иммунотерапии, эффективность лечения была ниже, в среднем, на 18%. Также под воздействием Ронколейкина® менялась и динамика выраженности объективных симптомов: на 34% быстрее в сравнении с базисным лечением. Применение рекомбинантного интерлейкин-2 способствовало нормализации состава и функционально-

метаболического статуса иммуннокомпетентных клеток, восстановлению цитокинового баланса [16, 17].

### БАКТЕРИАЛЬНЫЕ ИНФЕКЦИИ

Прокариотические организмы, вызывающие ЗППП, – хламидии, микоплазмы, уреаплазмы – относятся к наиболее примитивным бактериальным организмам и значительно различаются как по своей организации, так и жизненному циклу. Ассоциации этих возбудителей играют важную роль в этиологии восходящей урогенитальной инфекции у женщин. Колонизируя слизистую оболочку половых органов, они являются возбудителями воспалительных заболеваний мочеполового тракта.

Трудности лечения микоплазменных и хламидийных инфекций связаны с тем, что их развитие, как правило, происходит на фоне снижения антиинфекционной резистентности организма, обусловленного угнетением иммунитета. Это создаёт условия для персистенции инфекции, диссеминации в организме, хронизации процесса, формирования осложнений. Применение антимикробных средств без иммунокорригирующей терапии у многих больных приводит к временному подавлению возбудителей. Однако на фоне такой терапии происходит сохранение и даже усугубление иммунологических расстройств, что повышает риск рецидива заболеваний. В настоящее время показано, что сочетанное применение Ронколейкина® и традиционной антибактериальной терапии позволяет добиться максимального клинического эффекта при лечении больных с различными проявлениями хламидийной и микоплазменной инфекции [104].

### УРОГЕНИТАЛЬНЫЙ ХЛАМИДИОЗ

Урогенитальный хламидиоз (УГХ) у женщин является широко распространённым ЗППП и занимает второе место после урогенитального трихомониаза. УГХ характеризуется многообразием вариантов и форм течения инфекционного процесса и является частой причиной воспаления органов малого таза [81, 119].

Первыми при УГХ поражаются эпителиальные клетки слизистой оболочки мочеполовой системы. В зависимости от выраженности местного иммунного ответа на первичную хламидийную инфекцию, возможны различные варианты внутриклеточного этапа развития бактерий [81].

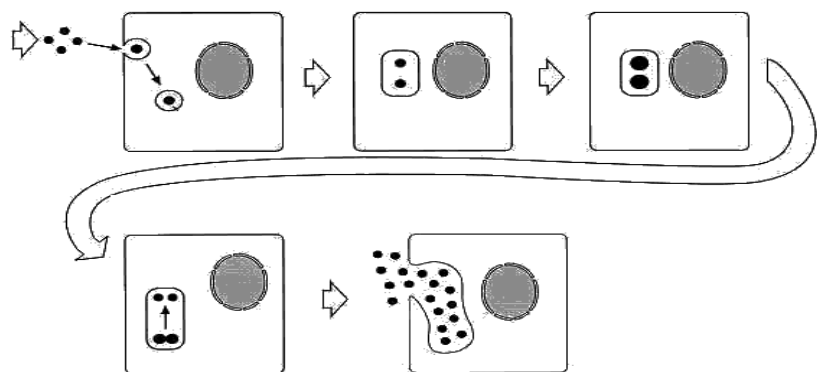


Рис. 21. Жизненный цикл развития *Chlamydia trachomatis*

В большинстве случаев наблюдается репродуктивный цикл развития хламидий. Установлено, что после их прикрепления к специфическим сайтам на поверхности клеток, происходит адсорбционный эндоцитоз. Попавшие в клетку метаболически неактивные элементарные тельца (ЭТ), одно или несколько, формируют эндосому, внутри которой хламидии растут, размножаются и созревают в виде микроколоний (рис. 21).

После значительного увеличения в размерах ЭТ превращаются в вегетативную форму, способную к росту и бинарному делению, – ретикулярные тельца (РТ). После 8-12 циклов деления дочерние РТ, в свою очередь, преобразуются в переходные тельца и далее – в многочисленные ЭТ, которые выходят из клетки хозяина в результате её лизиса. В большинстве случаев цикл развития продолжается 48-72 часа. В итоге, из одного ЭТ, попавшего в клетку, образуется от 200 до 1000 новых инфекционных единиц микроорганизма. Далее патологический процесс локально затрагивает эпителиоциты, ближайшие к месту выхода ЭТ.

Таким образом, начальный этап диссеминации хламидийной инфекции в организме происходит вследствие многократной цикличности размножения возбудителя. Кроме того, при фагоцитозе нескольких ЭТ на раннем этапе инфекционного процесса наблюдается тенденция к образованию единого «включения» из отдельных эндосом. Поскольку каждая из эндосом является носителем различного генетического материала, то это обуславливает обмен генетической информацией между отдельными особями хламидий в поражённой клетке.

Возможность существования хламидий на разных стадиях развития как внутриклеточно, так и внеклеточно требует для их элиминации максимального участия всех механизмов иммунитета. Показано, что ключевым цитокином, определяющим характер течения инфекционного процесса является, гамма-интерферон, продуцируемый NK-лимфоцитами и CD4+ Т-хелперами 1-го типа. Наличие гамма-интерферона стимулирует функциональную активность макрофагов, обеспечивая тем самым сдерживание хламидийной инфекции. Также установлена важность участия дендритных клеток в обработке и представлении антигенов возбудителя Т-лимфоцитам при хламидийной инфекции [85].

Угнетение различных звеньев противоинфекционного иммунитета определяет особенности иммунопатогенеза урогенитального хламидиоза. В этой ситуации использование только средств этиотропной терапии оказывается недостаточно эффективным, что диктует необходимость включения иммунотерапии в комплексное лечение данного заболевания.

Пилотные исследования, проведённые А.П. Ремезовым с соавт. в **Медицинской академии последипломного образования** (Санкт-Петербург), продемонстрировали эффективность применения Ронколейкина® при лечении хронической хламидийной инфекции [118]. Под наблюдением находилось 30 женщин с хронической хламидийной инфекцией в возрасте от 18 до 45 лет, имеющие признаки иммунодефицита в виде угнетением мононуклеарно-фагоцитарной системы и рефрактерностью клеток к индукторам интерферона.

Препарат вводили подкожно по 0,5 мг дважды с интервалом 2 дня. Пациенты группы сравнения получали лечение препаратами интерферона без Ронколейкина®. У больных в результате применения Ронколейкина® была достигнута полная (100%) эрадикация возбудителя одним курсом лечения (в группе сравнения – 93%), что привело к достоверному сокращению продолжительности фазы обострения и/или сроков клинического выздоровления. Параллельно наблюдали улучшение многих иммунологических параметров [118]. При наблюдении в течение 6 мес. рецидивы заболевания отсутствовали.

При обследовании более 300 больных в **Кубанской государственной медицинской академии** (г. Краснодар) для лечения урогенитального хламидиоза И.О. Боровиковым с соавторами было применено топическое парацервикальное введение Ронколейкина®: препарат вводили трёхкратно по 0,25 мг с интервалом 72 часа на фоне этиотропной терапии [10]. Показано, что предлагаемая схема терапии способствует ярко выраженной активизации факторов местного иммунитета цервико-вагинальной зоны, что приводило к микробиологической санации от возбудителя у 98% больных (через 1 месяц после окончания лечения).

Перспективность системного введения Ронколейкина® (5 в/в введений по 0,5 мг с интервалом 3 дня) продемонстрирована А.М. Курмановой при лечении 29 женщин с осложнённым урогенитальным хламидиозом в **Алматинском институте усовершенствования врачей** (г. Алматы, Казахстан) [66].

Также проведены исследования по использованию иммунотерапии Ронколейкином® в комплексном лечении хламидийной инфекции в сочетании с микоплазмой и вирусом простого герпеса (см. раздел «Сочетанные инфекции»).

#### УРОГЕНИТАЛЬНЫЙ МИКОПЛАЗМОЗ, УРЕАПЛАЗМОЗ

В настоящее время возбудители урогенитального микоплазмоза и урогенитального уреаплазмоза относят к условно-патогенной флоре урогенитального тракта (за исключением *M. genitalium*), и

микоплазменное носительство может обнаруживаться у практически здоровых людей. Указанные особенности микоплазменных инфекций затрудняют определение их значимости в развитии заболеваний репродуктивной системы женщин.

Для урогенитальных микоплазменных инфекций характерно как острое, так и хроническое и бессимптомное течение. Уреаплазмы и микоплазмы выявляются более чем у 50% женщин, страдающих бесплодием. Известно также, что именно микоплазмы могут быть причиной спонтанных абортов, преждевременных родов, мертворождений, патологии беременности и родов, гипертрофии плода и др.

Патогенность микоплазм и уреаплазм определяют некоторые их характерные особенности, а именно: отсутствие клеточной стенки и способность паразитировать на мембране клеток хозяина. Следствием тесного межмембранного взаимодействия клеток хозяина и паразита является нарушение процесса распознавания антигенов. Кроме того, сходство микоплазменных мембран с мембранами клеток хозяина обуславливает их слабую иммуногенность, возможность длительной персистенции в организме, а также высокую вероятность рецидивирования после этиотропного лечения.

Возможность развития заболеваний, обусловленных микоплазменными инфекциями, непосредственно зависит от состояния иммунологической защиты организма. Установлено, что при урогенитальном микоплазмозе у женщин наблюдаются выраженные дисфункциональные изменения со стороны как системного, так и местного иммунитета слизистых оболочек мочеполовой системы [2]. Состояние иммунореактивности организма существенно влияет на конечный результат проводимого при этих инфекциях этиотропного лечения. Показано, что без адекватного восстановления функциональной активности всех звеньев иммунной системы, используя только этиотропную терапию, нельзя достигнуть полного излечения и предотвратить рецидив инфекционно-воспалительных гинекологических заболеваний.

В исследовании, проведённом И.В. Князькиным с соавторами (**Центр простатологии**, Санкт-Петербург), при лечении больных хроническим микоплазмозом Ронколейкин® применяли в сочетании с антибиотиками [56]. 79 больных, включённых в исследование, были разделены на 2 группы: основную (№1, n=39) и контрольную (№2, n=40). Этиотропное лечение в обеих группах включало антибиотики (20 дней), больные основной группы дополнительно получали ежедневно в течение 10 дней внутривенно Ронколейкин® в дозе 0,5 мг. Контрольные исследования в обеих группах выполнялись через 1 и 3 месяца после окончания лечения. Использование Ронколейкина® в комплексной терапии позволило существенно повысить процент эрадикации микоплазменной инфекции: в опытной группе исчезновение микоплазм наблюдали в 87% случаев (n=34), в контрольной группе – в 67% (n=27) [56].

И.О. Боровиковым в **Кубанской государственной медицинской академии** (г. Краснодар) был разработан и апробирован метод лечения женщин с урогенитальными микоплазмозами, основанный на локальном применении Ронколейкина® [9]. Препарат вводили топически парацервикально трёхкратно по 0,25 мг с интервалом 72 часа на фоне этиотропной терапии. В период с 1998 по 2000 гг. было обследовано 210 человек, из них 164 женщины с моно- и микст-микоплазменной инфекцией, 46 человек составили контрольную группу. После проведения предлагаемого лечения клинко-микробиологическая санация через 1 месяц после окончания лечения наблюдалась у 95,8% женщин. Отмечено сокращение сроков терапии и достоверное снижение частоты рецидивов заболевания. Микробиологическая санация очагов инфекции привела к излечению эрозии шейки матки у 75% пациенток. Разработанный способ лечения также способствовал рассасыванию спаечных процессов в малом тазу. Показано, что топическое парацервикальное введение Ронколейкина® практически не индуцирует системных иммунных реакций, но вызывает резкую активацию факторов местного иммунитета цервиковагинальной зоны.

Такая же схема терапии Ронколейкином® была использована И.И. Куценко с соавт. (**Кубанская государственная медицинская академия**, г. Краснодар) для лечения 90 пациенток с микоплазменной инфекцией [67, 68]. Клинко-микробиологическая эффективность предлагаемого лечения в этом исследовании составила 88,9% при учёте через месяц после окончания терапии [68]. Авторы также наблюдали сокращение сроков терапии и уменьшение числа рецидивов.

Разработанная схема комплексного лечения с топическим парацервикальным введением Ронколейкина® способствует восстановлению нормальных функций местной иммунной системы слизистых урогенитальной зоны и созданию нормального биоценоза мочеполовой системы [9, 67, 68].

Результаты исследований по использованию иммунотерапии Ронколейкином® в комплексном лечении микоплазмоза и уреоплазмоза в сочетании с грибковой и вирусной инфекциями представлены в разделе «Сочетанные инфекции».

#### СЕРОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ ПРИ СИФИЛИСЕ

Феномен серорезистентности (СР) при сифилисе установлен для больных после проведённого регламентированного специфического лечения, которое не всегда приводит к негативации комплекса серологических реакций (КСР). При СР сохраняется либо стойкая позитивность КСР, либо отсутствие снижения титра специфических антител (в 4 и более раз) в течение года по завершении курса терапии. Для объяснения увеличения процента развития серорезистентности, наблюдаемого в последние годы, находят ряд причин. Среди них особое значение имеет неполноценность иммунного ответа организма на бледную трепонему. Иммунологические сдвиги в организме при СР имеют большое значение не только для изучения патогенеза этого состояния, но и, в первую очередь, для разработки рациональных способов терапии.

В **Российской медицинской академии последипломного образования** (Москва) Н.В. Баткаевой была исследована эффективность Ронколейкина® в схемах лечения серорезистентности у больных

сифилисом [174, 175]. Под наблюдением находился 61 больной сифилисом скрытым серорезистентным, из них женщины составили 50,8%. Больные проходили лечение с 2005 по 2008 гг. в венерологическом отделении городской клинической больницы № 14 им. В.Г. Короленко и в КВД №№ 5, 6, 7, 19, 23, 30 города Москвы. Возраст больных варьировал от 20 до 70 лет ( $39,6 \pm 12,6$ ). По данным клинко-серологического контроля после основного и дополнительного курсов лечения ранних форм сифилиса ни у одного больного не произошло снижения позитивности РМП (реакция микропреципитации) с кардиолипновым антигеном, и титр антител не уменьшился в 4 и более раз.

Все обследованные были разделены на две группы: опытную и группу сравнения. Лечение всех больных включало антибиотикотерапию (водорастворимый пенициллин или цефтриаксон), пациентам опытной группы назначали Ронколейкин® подкожно в область передней брюшной стенки или в верхнюю треть плеча по 0,5 мг 1 раз в 3 дня, N10.



**Рис. 22.** Динамика негативации РМП у больных с серорезистентностью при сифилисе в зависимости от схемы терапии [по данным Н.В. Баткаевой, 2008]

По данным динамики негативации серологических реакций в тесте «РПМ с кардиолипновым антигеном» (рис. 22) через год суммарно положительная динамика негативации в опытной группе отмечалась в 66,7% случаев (в группе сравнения – 20%), полная негативация – 33,3%

случаев (в группе сравнения – 3,3%). Все больные опытной группы хорошо перенесли лечение, побочных реакций не возникло.

Таким образом, включение Ронколейкина® в схемы лечения серорезистентности при сифилисе обуславливает тенденцию к негативации серологических реакций уже через 3 месяца после лечения, существенно снижает титры РМП с кардиолипновым антигеном, что достоверно повышает эффективность проводимой терапии.

Методы лечения серорезистентности при сифилисе с использованием Ронколейкина® внедрены в работу венерологического отделения ГКБ №14 им. В.Г. Короленко и в работу Читинского филиала ГУ Научного центра медэкологии ВСНЦ СО РАМН.

### ВУЛЬВОВАГИНАЛЬНЫЙ КАНДИДОЗ

В структуре инфекционных поражений вульвы и влагалища на долю вульвовагинитов приходится от 24 до 36%. При этом рецидивирующие формы заболевания встречаются не менее чем у 5-10% женщин [113].

Считается устоявшейся точка зрения, что наличие вторичной системной или местной дисфункции иммунной системы способствует хронизации ВВК. При этом изучение местного иммунитета слизистой оболочки влагалища показало, что основные дисфункциональные изменения, зарегистрированные при ВВК у женщин, затрагивали IL-2 зависимые функции иммунной системы [39, 69].

Иммунологическое обследование больных различных форм вульвовагинального кандидоза (ВВК) выявило ведущую роль Т-лимфоцитов в регуляции иммунного ответа. Показано, что как клиническое улучшение состояния пациентов, так и излечение от кандидоза непосредственно зависит от активности Th1 лимфоцитов [69, 134].

Учитывая вышеизложенное, а также данные различных ЛПУ России о недостаточной эффективности этиотропной терапии урогенитального кандидоза (вследствие снижения чувствительности грибов рода *Candida* к антимикотикам) патогенетически обоснованным является использование рекомбинантного IL-2 (Ронколейкина®) в терапии рецидивирующих ВВК.

В настоящее время в **Кубанском государственном университете** (г. Краснодар) И.О. Боровиковым, В.А. Закиевой и И.И. Куценко проведены исследования эффективности Ронколейкина® в лечении рецидивирующих ВБК как в режиме монотерапии (без применения антимикотических средств) [11], так и в сочетании с этиотропной терапией [39, 69]. Ронколейкин® применяли локально: вводили в подслизистую в 4 точки парацервикально в дозе 0,25 мг, растворённом в 2 мл 0,9% раствора NaCl; курс лечения включал 3 введения препарата с интервалом 72 часа.

Клиническая эффективность монотерапии Ронколейкином® при лечении 34 женщин с рецидивирующим ВБК составила 92%, что включало сокращение сроков лечения, реабилитацию функционального состояния местной иммунной системы слизистой уrogenитальной зоны и восстановление нормального биоценоза мочеполовой системы [11]. Если до лечения в соскобе слизистой цервикального канала женщин с ВБК было выявлено достоверное снижение концентрации CD4+, CD25+ и CD16+56+ ( $p<0,01$ ), то к месячному сроку после окончания курса терапии указанные параметры у реконвалесцентов практически не отличались от нормативных показателей контрольной группы (26 практически здоровых женщин) [11].

Эффективность комплексного лечения, включающего локальное введение Ронколейкина® и системную антимикотическую терапию, у женщин с рецидивом ВБК ( $n=34$ ) составила 90% [69]. Сравнение клинической эффективности сочетанного лечения и традиционной антимикотической терапии было проведено на 200 больных ВБК. Все пациентки получали традиционную антимикотическую терапию. В комплексное лечение 70 больных основной (второй) группы дополнительно был включён Ронколейкин®, в контрольную (первую) группу (без Ронколейкина®) вошли 130 пациенток. Оценка результатов лечения рецидивов ВБК установила более высокую клинико-микробиологическую эффективность предлагаемого метода: на месячном сроке – в 2,4 раза, на 6-месячном – в 2,9 раза и на 12-месячном – в 2,7 раза со снижением количества рецидивов в 7,96 раза [39].

Под действием IL-2 происходит активация всех звеньев иммунитета: повышение микробицидной активности нейтрофильных лейкоцитов, увеличение количества CD4+, CD16+56+, CD25+, HLADR+ и соотношения CD4+/CD8+, снижение концентрации IgE, выраженное повышение IFN $\gamma$ . В результате проведение терапии Ронколейкином® способствует более полной элиминации *Candida spp.* [39, 69].

Данные об успешном применении Ронколейкина® для лечения дрожжевого микоза у женщин постменопаузального возраста представлены О.А. Коршуковой (**Владивостокский государственный медицинский университет**, г. Владивосток). Хороший эффект терапии Ронколейкином® установлен при лечении 30 женщин. Купирование как грибковой инфекции, так и восстановление иммунитета зарегистрировано в течение 1,5 недель у 20 и в течение 2 недель у 10 больных. Рецидивы заболевания отсутствовали при наблюдении в течение 6 мес. [170].

Результаты исследований по лечению грибковой инфекции в сочетании с микоплазмой описаны в разделе «Сочетанные инфекции».

## СОЧЕТАННЫЕ ИНФЕКЦИИ

Ассоциации патогенных и условно-патогенных микроорганизмов уrogenитальной флоры женщин наблюдаются обычно в 30-50% случаев и, как правило, сопряжены с теми или иными нарушениями защитных механизмов иммунной системы макроорганизма. Сочетанные инфекции генитального тракта женщин характеризуются разнообразными клиническими проявлениями, в ряде случаев являются причиной развития диспластических процессов шейки матки и вторичного бесплодия [13].

Пилотные исследования эффективности Ронколейкина® в терапии смешанных инфекций уrogenитального тракта у женщин были проведены практически на первых этапах выхода препарата на фармацевтический рынок [95]. К настоящему моменту имеются данные о возможности применения иммунотерапии Ронколейкином® при лечении различных сочетанных инфекций вирусной, бактериальной и

грибковой природы. Накопился опыт лечения больных герпесвирусной инфекции (ГВИ) в сочетании с хламидиями (ХЛ), микоплазмой (МП) или уреаплазмой (УП).

В Курском государственном медицинском университете Л.В. Гертнер на базе Белгородского областного кожно-венерологического диспансера были обследованы больные с сочетанной урогенитальной инфекцией (ГВИ+ХЛ) – 42 женщины в возрасте от 20 до 50 лет [14, 15]. Установлено, что у пациентов с ГВИ в сочетании с ХЛ по отношению к здоровым донорам в крови снижено содержание CD3+, CD4+ лимфоцитов, увеличено количество CD8+, CD22+, CD95+ лимфоцитов и NK-клеток, и клеток, экспрессирующих поздние маркеры активации (HLA-DR).

По проводимому лечению пациентки, находившиеся под наблюдением в 2002-2004 гг., были представлены 2 группами: 1-я группа получала традиционное лечение (системное и местное), во 2-й группе традиционная терапия дополнялась Ронколейкином® (0,25 мг подкожно в область плеча в 1, 3, 5, 7, 9 дни, курс – 5 инъекций) и магнитно-инфракрасно-лазерной терапией (МИЛ-терапией).

Применение Ронколейкина® на фоне традиционной и МИЛ-терапии приводило к восстановлению содержания цитокинов, функции лимфоцитов и функциональной активности нейтрофилов (на местном и на системном уровнях). При этом традиционное лечение больных ГВИ в сочетании с ХЛ нормализовало лишь малое число нарушенных иммунных показателей: CD95+, CD22+ (при системной оценке) и IL-4 и IL-1β (при локальной оценке). Сочетанная терапия с Ронколейкином® и МИЛ-терапией способствовала нормализации содержания CD16+ лимфоцитов, IgM, содержания IL-4 и концентрации в крови TNF-α, IL-1β (но не до уровня здоровых доноров). На местном уровне данная схема лечения нормализовала концентрацию TNF-α и IL-6. Качество жизни при традиционной терапии улучшилось в 2 раза, индекс симптоматики (ИС) и клинический индекс (КИ) снизились соответственно в 1,8 и 1,9 раз. При сочетанной терапии качество жизни улучшилось в 3,1 раз, а ИС и КИ снизились в 3,5 и 2,8 раз, соответственно [15].

По данным А.Р. Шабалина с соавторами (Курский государственный медицинский университет, г. Курск) применение Ронколейкина® и магнитно-инфракрасной терапии при лечении урогенитальной герпесвирусной инфекции в сочетании с уреаплазмозом позволило улучшить качество жизни в 3,8 раза и снизить индекс симптоматики и клинический индекс в 4,3 и 3,1 раза соответственно (при сравнении с традиционным лечением) [161].

В Южно-Уральском государственном медицинском университете (г. Челябинск) О.А. Гизингер с соавт. проведены исследования по комбинированному лечению женщин, инфицированных вирусами простого герпеса 1-го и 2-го типов (ГВИ) в сочетании с микоплазмой (МП). Частота рецидивов была  $\geq 6$  раз в год и длительность межрецидивного периода составила, в среднем, 2,7 мес. Сбор анамнеза позволил установить, что средняя продолжительность болезни составляла  $4,64 \pm 0,26$  года [18, 40]. Под наблюдением находились женщины в возрасте от 17 до 35 лет (n=145), проходившие лечение в Областном клиническом кожно-венерологическом диспансере г. Челябинска (главный врач – д.м.н. О.Р. Зиганшин). В ходе исследования были сформированы следующие группы: группа «Здоровые» (n=50) – практически здоровые женщины без ИППП; группа «Базис» (n=50) – женщины с ГВИ+МП, получавшие терапию в соответствии с Клиническими рекомендациями Российского общества дерматовенерологов и косметологов (2013) по ведению больных инфекциями, передаваемыми половым путем, и урогенитальными инфекциями (под ред. А.А. Кубановой); группа «Базис + Ронколейкин®» (n=45) – женщины с ГВИ+МП, в комплекс лечебных мероприятий которых было включено воздействие на влагалище и шейку матки препаратом Ронколейкин® в дозе 0,5 мг в 5,0 мл физиологического раствора, препарат вводили на гинекологическом тампоне на 2 часа ежедневно N10 на фоне базисной терапии в соответствии с упомянутыми Клиническими рекомендациями.

Эффективность терапии оценивали по показателям этиологического и клинического выздоровления, нормализации клинко-лабораторных

показателей. Клиническая картина на момент завершения комплекса терапевтических мероприятий с применением препарата Ронколейкин<sup>®</sup> характеризовалась улучшением клинической симптоматики: разрешением цервицита, вагинита, уретрита; исчезновением патологических выделений при скорейшей нормализации их характера; полным прекращением резей при мочеиспускании; отсутствием диспареунии; достоверным снижением выраженности объективных симптомов (наличия боли, жжения, гиперемии и отежности, пузырьковых высыпаний, эрозий, корочек на поверхности слизистой оболочки) на 10-й день терапии.

Положительный клинический эффект использования местной иммунокоррекции Ронколейкином<sup>®</sup> проявлялся снижением общего количества нейтрофилов в цервикальном секрете, лизосомальной активности, нормализацией их спонтанной и индуцированной НСТ-редуцирующей активности, функционального резерва, повышением активности и интенсивности фагоцитоза, способствовал нормализации уровней IgA и sIgA, содержания IL-1, IL-2, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-8 [18].

Таким образом, местная иммунокоррекция воспалительных заболеваний мочеполовой системы, ассоциированных с HSV1, 2 и *M. genitalium*, посредством включения Ронколейкина<sup>®</sup> в комплекс терапевтических мероприятий способствовала достоверному увеличению этиологической и клинко-иммунологической эффективности терапии указанной сочетанной инфекции. Это делает обоснованным использование препарата Ронколейкин<sup>®</sup> при данной патологии.

В Кубанской государственной медицинской академии местная терапия Ронколейкином<sup>®</sup> была использована И.О. Боровиковым с соавт. для лечения женщин с сочетанной хламидийной и микоплазменной инфекциями. Препарат вводили топически парацервикально трёхкратно по 0,25 мг с интервалом 72 часа в сочетании с этиотропной антибактериальной терапией. После проведения предлагаемой терапии клинко-микробиологическая санация, выявленная через 1 месяц после окончания лечения,

наблюдалась у 98% больных с имевшими место рецидивами урогенитального хламидиоза и микоплазмоза [10].

Комплексное лечение кандидозно-микоплазменной инфекции с применением Ронколейкина<sup>®</sup> проведено О.А. Гизингер с соавт. в Южно-Уральском государственном медицинском университете (г. Челябинск). В проспективном, простом, рандомизированном исследовании было оценено комплексное влияние ультразвуковой кавитационной терапии и локальной иммуномодулирующей терапии на состояние факторов антимикробной защиты цервикального канала у женщин с сочетанной кандидозно-микоплазменной инфекцией, в исследование участвовало 120 пациенток в возрасте от 19 до 39 лет [19, 20]. По данным проведённого исследования исчезновение сочетанной инфекции наблюдали в 97,2% случаев. Также отмечено нормализующее действие терапии на клеточные факторы местной противoinфекционной защиты цервикального секрета. Это выражалось в снижении общего числа нейтрофилов и их лизосомальной активности, нормализации спонтанной и индуцированной НСТ-редуцирующей активности, функционального резерва нейтрофилов, повышении активности и интенсивности фагоцитоза этих клеток.

### **РОНКОЛЕЙКИН<sup>®</sup> В ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ ЖЕНСКОГО ТРУБНО-ПЕРИТОНЕАЛЬНОГО БЕСПЛОДИЯ**

Трубно-перитонеальное бесплодие (ТПБ) является одной из наиболее распространённых и трудно излечимых форм женского бесплодия. Оно, прежде всего, связано с воспалительными изменениями, образованием спаек в полости малого таза, сопровождающимися нарушением проходимости и функциональной состоятельности маточных труб. Вероятность наличия спаек в брюшной полости прямо пропорциональна количеству перенесённых операций и перенесённым инфекциям, передающимся половым путём. Восстановление естественной фертильности при использовании оперативной лапароскопии у женщин с ТПБ I-IV степени колеблется от

35% (при I степени) до 6% (при IV степени). Одной из причин низкой эффективности хирургического лечения ТПБ является повторно возникающий спаечный процесс в полости малого таза. Нарушение иммунологической реактивности у этих больных может способствовать хроническому течению инфекционного процесса, приводя к дальнейшему нарушению проходимости и функции маточных труб. Более того, в условиях нарушенного иммунного гомеостаза образование спаечных сращений в послеоперационном периоде более выражено, вследствие снижения фибринолитической активности мезотелиальных клеток, препятствующих образованию жесткой спайки, и возможности активации воспалительного процесса. Разработка методов лечения и эффективной профилактики возникновения послеоперационных сращений относится к одной из актуальных современных проблем [112].

В **Рязанском государственном медицинском университете им. акад. И.П. Павлова** О.В. Поляковой, К.В. Пучковым и В.В. Ивановым апробировано применение Ронколейкина® с целью улучшения непосредственных и отдалённых результатов хирургического лечения ТПБ и профилактики повторного образования спаек после реконструктивных операций на маточных трубах [112, 114]. Клиническое исследование проводилось на пациентках с ТПБ, оперированных в период с 1995 по 2006 гг. в Центре лапароскопической хирургии и гинекологии Областной клинической больницы г. Рязани и Объединённой больнице ГУП «Медицинский центр» Управления делами Мэра и правительства г. Москвы. Под наблюдением находилось 270 женщин, подвергшихся хирургическому лечению лапароскопическим доступом, и 45 женщин, которым, кроме оперативного лечения, проводилось иммунологическое исследование до операции и после курса терапии Ронколейкином®. Препарат вводили внутривенно по 0,5 мг двукратно с интервалом в 2 дня.

При анализе первичных иммунограмм пациенток с ТПБ выявлено снижение процента фагоцитоза, фагоцитарного числа, абсолютного фагоцитарного показателя у 73,3 % женщин; фагоцитоз незавершенный

наблюдали в 82% случаев. При НСТ-тесте была выявлена недостаточность резервов при стимуляции. Также снижены общие Т-лимфоциты у 31,1% больных и абсолютные и относительные цифры Т-хелперов практически у всех женщин. Снижено также отношение Т-хелперов к Т-супрессорам в 91,1%, что говорит о Т-клеточном иммунодефиците и аутоиммунизации у большинства обследованных пациенток.

При повторном обследовании уже через 2 суток после инфузии Ронколейкина® обнаружено: полное восстановление показателей Т-хелперов, соотношения Т-хелперов к Т-супрессорам, снижение относительного количества В-лимфоцитов, восстановление показателей фагоцитоза, рост резерва активации, увеличение экспрессии активационных маркеров HLA-DR.

Отдалённые результаты лечения были прослежены посредством анкетирования пролеченных женщин. На вопросы анкеты ответили 108 женщин 1-й группы и 22 женщины 2-й группы. Результаты опроса суммированы в таблице 18.

Таблица 18.

Влияние Ронколейкина® на отдалённые результаты хирургического лечения трубно-перитонеального бесплодия [К.В. Пучков, 2006]

Отделённые результаты лечения	1 группа, n=108	2 группа, n=22 (Ронколейкин®)
Беременность	34 / 32,7%	12 / 54,5%
Роды	18 / 17,3%	7 / 31,8%
Самопроизвольный аборт	9 / 8,6%	3 / 13,6%
Внематочная беременность	8 / 7,7%	2 / 9,1%
Нет беременности	70 / 67,5%	10 / 45,5%

Таким образом, коррекция нарушений иммунологического статуса женщин с трубно-перитонеальным бесплодием позволяет улучшить отдалённые результаты лечения.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ нарушений системы иммунореактивности, наблюдаемых при инфекционных и неинфекционных заболеваниях половой сферы женщин, позволил сделать вывод о важной роли иммунной системы не только для развития заболевания, но и её решающей роли в хроническом течении инфекционной, аллергической, аутоиммунной и неопластической патологии. Характер иммунных нарушений, наблюдаемых при патологии репродуктивной системы, и накопленный опыт экспериментальных и клинических исследований указывает на необходимость и эффективность селективной стимуляции иммунной системы с использованием цитокинов. Использование иммунокоррекции в гинекологии патогенетически обосновано и способствует повышению эффективности традиционных методов лечения. Применение иммунотерапии, прежде всего, использование цитокинов, для лечения гинекологических заболеваний таит в себе большие перспективы.

Ретроспективный анализ клинической эффективности препарата Ронколейкин® – рекомбинантного интерлейкина-2 человека – указывает на необходимость его включения в современные методы лечения различных воспалительных гинекологических процессов, заболеваний, передаваемых половым путём, а также онкологических и гиперпластических заболеваний, связанных с нарушением пролиферации клеток эндометрия и миометрия. Нормализация иммунного статуса пациентов при терапии Ронколейкином® приводит к купированию симптомов заболевания, снижению уровня рецидивирования и хронизации и, как следствие, повышению качества жизни больных. Эффективная профилактика и лечение спаечного процесса, сопутствующего различным гинекологическим заболеваниям, способствует преодолению бесплодия и восстановлению репродуктивной функции женщин. Применение Ронколейкина® в составе комплексного лечения различных гинекологических заболеваний или в режиме монотерапии определяет возможность создания новых оригинальных протоколов лечения.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Аксененко Д.В. Комплексное лечение бесплодия при наружном генитальном эндометриозе с использованием цитокиновых препаратов. /Д.В. Аксененко // Автореферат дисс. ... канд. мед. наук. – Ростов-на-Дону, 2010. – 26 с.
2. Анохова Л.И. Использование Ронколейкина у родильниц с эндометритом. / Л.И. Анохова, Э.Д. Загородная // Сб. «Цитомедины, цитокины и антигены главного комплекса гистосовместимости (HLA), с. 32. – Чита, 1998.
3. Анохова Л.И. Влияние ронколейкина на состояние иммунитета и гемостаза у родильниц с эндометритом после кесарева сечения. / Л.И. Анохова, А.В. Патеюк, Э.Д. Загородная, Б.И. Кузник // Дальневосточный медицинский журнал. – 2010. – № 4. – С. 43-46.
4. Анохова Л.И. Сравнительное изучение тималина, тимогена и ронколейкина на состояние иммунитета и гемостаза при развитии эндометрита после кесарева сечения. / Л.И. Анохова, А.В. Патеюк, Б.И. Кузник, Э.Д. Загородная // Сибирский медицинский журнал. – 2012. – Том 108, № 1. – С. 48-51.
5. Анохова Л.И. Сравнительное действие ронколейкина и генферона на некоторые показатели иммунитета и гемостаза при развитии эндометрита после кесарева сечения. / Л.И. Анохова, А.В. Патеюк, Э.Д. Загородная, Б.И. Кузник // Медицина в Кузбассе. – 2013. – Том 12, № 1. – С. 49.
6. Анохова Л.И. Иммунотерапия эндометрита Ронколейкином и тимогеном. / Л.И. Анохова, А.В. Патеюк, Т.Е. Белокриницкая, Б.И. Кузник // Всерос. научно-практич. конф. с междунар. участием «Фундаментальные и прикладные аспекты современной инфектологии»: в 2-х томах. Материалы. – Том 1. – С. 18-24.
7. Ахметова Е.С. ИЛ-1β в ранней диагностике гиперпластических процессов эндометрия. / Е.С. Ахметова, Т.Е. Белокриницкая, Ю.А. Витковский // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2007. – № 5 (57). – С. 76.
8. Белокриницкая Т.Е. Лимфоцитарно-тромбоцитарная адгезия и цитокинотерапия у больных раком шейки матки. / Т.Е. Белокриницкая, Ю.А. Витковский, Ю.Н. Пономарёва // Актуальные вопросы акушерства и гинекологии. – 2001-2002. – Том 1, № 1. – Раздел II.
9. Боровиков И.О. Иммунологические аспекты патогенеза урогенитальных микоплазмозов у женщин и их комплексная терапия. / И.О. Боровиков // Автореферат дисс. ...канд. мед. наук. – Краснодар, 2000. – 16 с.
10. Боровиков И.О. Комплексное лечение урогенитальных хламидиозов и микоплазмозов у женщин. / И.О. Боровиков, И.И. Куценко, Е.И. Назаренко, Л.А. Холина, В.А. Закиева, А.Е. Лузум // V Российский форум «Мать и дитя». Москва, 2003. Материалы.
11. Боровиков И.О. Ронколейкин в топической терапии рецидивирующих вульвовагинальных кандидозов. / И.О. Боровиков, И.И. Куценко, В.А. Закиева // International Journal on Immunorehabilitation. – 2003. – Том 5, № 2. – С. 288-289.
12. Буданов П.В. Проблемы терапии рецидивирующего генитального герпеса. / П.В. Буданов // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2004. – Том 3, № 4. – С. 94-97.
13. Вознесенская Н.В. Сочетанная инфекция как причина развития диспластических процессов шейки матки. / Н.В. Вознесенская, Р.А. Насыров, Л.И. Трубникова и др. // Доктор.Ру. – 2013. – № 1 (769). – С. 20-25.
14. Гертнер Л.В. Клинико-иммунологическая эффективность ронколейкина и дерината в лечении больных урогенитальной герпесвирусной инфекцией в сочетании с хламидиозом. / Л.В. Гертнер // Автореферат дисс. ...канд. мед. наук. – Курск, 2004. – 20 с.
15. Гертнер Л.В. Ронколейкин и магнитно-инфракрасно-лазерное воздействие в лечении урогенитальной герпесвирусной инфекцией в сочетании с хламидиозом. / Л.В. Гертнер // Фундаментальные исследования. – 2004. – № 5. – С. 106-107.
16. Гизингер О.А. Возможности рекомбинантного интерлейкина-2 в комплексной терапии хронической рецидивирующей герпесвирусной инфекции. / О.А. Гизингер, О.Р. Зиганшин, М.А. Шеметова, О.В. Францева // Российский аллергологический журнал. – 2016. – Том 2, № 3. – С. 61-62.
17. Гизингер О.А. Возможности рекомбинантного интерлейкина-2 в комплексной терапии хронической рецидивирующей герпесвирусной инфекции. / О.А. Гизингер, О.Р. Зиганшин, М.А. Шеметова // X юбилейная научно-практ. конф. дерматовенерологов и косметологов. Санкт-Петербург, 2016. Сб. тезисов. – С. 18.
18. Гизингер О.А. Клинико-иммунологическое обоснование использования препарата Ронколейкин (pIL2) в терапии воспалительных заболеваний мочеполовой системы. / О.А. Гизингер, О.Р. Зиганшин, Т.А. Зиганшина, М.А. Шеметова // Врач. – 2016. – № 5. – С. 17-21.
19. Гизингер О.А. Кандидозно-микоплазменная инфекция генитального тракта: состояние факторов антимикробной резистентности и методы её коррекции. / О.А. Гизингер, О.И. Летяева, И.И. Долгушин, О.Р. Зиганшин // Вестник Уральской медицинской академической науки. – 2013. – № 4 (№ 46). – С. 127-131.

20. Гизингер О.А. Совершенствование лечебно-диагностических подходов к терапии кандидозно-микоплазменной инфекции генитального тракта женщин. / О.А. Гизингер, О.И. Летяева, И.И. Долгушин, О.Р. Зиганшин // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2013. – № 4. – С. 42-48.

21. Голотина Л.Ю. Изучение возможности применения ЛАК терапии на лимфоцитах лимфы в комплексном лечении больных распространенным раком яичников (РЯ). / Л.Ю. Голотина, Е.Ю. Златник, Г.И. Загора, Т.Г. Чалабова // Научно-практ. конф. «Новые подходы к скринингу, диагностике и лечению опухолей яичников». г. Великий Новгород, 2001. Материалы. – С. 101.

22. Голотина Л.Ю. Изучение возможности применения Ронколейкина для ЛАК-терапии рака яичника. / Л.Ю. Голотина, Е.Ю. Златник // Вопросы онкологии. – 2005. – Том 51, № 6. – С. 680-684.

23. Грицай А.Н. Внутриполостная биотерапия метастатических серозитов у больных с опухолями репродуктивной женской системы. / Грицай, М.В. Киселевский, О.В. Титова, В.Ю. Сельчук, Титов К.С., Антонов А.К. // Паллиативная медицина и реабилитация. – 2010. – № 3. – С. 44-50.

24. Грицай А.Н. Внутрибрюшинная биотерапия с использованием интерлейкина-2 и донорских ЛАК-клеток при метастатических асцитах у больных раком яичников. / А.Н. Грицай, М.В. Киселевский, В.Ю. Сельчук, Л.В. Демидов, К.С. Титов, Э.Х. Кучмезов // Российский биотерапевтический журнал. – 2011. – № 2. – С. 51-54.

25. Гуськова Е.А. Оптимизация методов лечения рецидивов и метастазов рака шейки матки. / Е.А. Гуськова // Автореферат дисс..... канд. мед. наук. – Ростов-на-Дону, 2009. – 23 с.

26. Гуськова Е.А. Оптимизация методов лечения рецидивов и метастазов рака шейки матки. / Е.А. Гуськова, Г.А. Неродо, Е.А. Калабанова // Сибирский онкологический журнал. – 2009. – Приложение № 1. – С. 54-55.

27. Данилов Е.Ю. Особенности терапии микоплазменной инфекции у женщин. / Е.Ю. Данилов // Медлайн-экспресс. – 2006. – № 1 (185). – С. 32-33.

28. Даташвили С.С. Оптимизация лечения больных с гнойными воспалительными заболеваниями придатков матки с применением дифференцированных схем иммунокоррекции. / С.С. Даташвили // Автореферат дисс. ... канд. мед. наук. – Иркутск, 2013. – 27 с.

29. Детьева О.И. Генитальный герпес: долгосрочные подходы к терапии «пожизненной инфекции». / О.И. Детьева, О.А. Гизингер, О.Р. Зиганшин // Клиническая дерматология и венерология. – 2013. – № 6. – С. 61-66.

30. Дианова Т.В. Возможные пути профилактики рака шейки матки у ВИЧ-инфицированных женщин. / Т.В. Дианова, Е.С. Свердлова, // Сибирский медицинский журнал. – 2010. – № 6. – С. 113-115.

31. Дианова Т.В. Заболевания шейки матки у ВИЧ-инфицированных (клиника, диагностика, лечение). / Т.В. Дианова // Автореферат дисс. ... канд. мед. наук. – Пермь, 2011. – 27 с.

32. Дианова Т.С. Комплексное лечение предраковых заболеваний шейки матки у ВИЧ-инфицированных женщин. / Т.С. Дианова, Е.С. Свердлова // Исследования и практика в медицине. – 2016. – Спецвыпуск. – С. 70-71.

33. Егорова В.Н. Интерлейкин-2: обобщенный опыт клинического применения: юбилейное издание к 20-летию ООО «Биотех». / В.Н. Егорова, А.М. Попович, И.В. Бабаченко, Н.Б. Серебряная, М.Н. Смирнов – Санкт-Петербург: Ультра Принт, 2012. – 98 с.

34. Емельянцева Н.Ф. Цитокиновый статус больных раком яичников в послеоперационном периоде в динамике терапии Ронколейкином / Н.Ф. Емельянцева, И.И. Антонеева // Паллиативная медицина и реабилитация. – 2007. – № 4. – С. 45-48.

35. Емельянцева Н.Ф. Оценка использования рекомбинантного интерлейкина-2 в системе реабилитационных мероприятий больных раком яичника. / Н.Ф. Емельянцева // Автореферат дисс. ...канд. мед. наук. – Уфа, 2009. – 22 с.

36. Жаринов Г.М. Первый опыт локальной иммунотерапии онкогинекологических больных. / Г.М. Жаринов, О.Е. Молчанов, М.В. Агафонова, С.Ю. Румянцев // Цитокины и воспаление. – 2002. – Том 1, № 2. – С. 75.

37. Загуменный В.В. Иммуномодулирующая терапия ронколейкином вторичных иммунодефицитных состояний при злокачественных опухолях яичников. / В.В. Загуменный // Автореферат дисс. ....канд. мед. наук. – Санкт-Петербург, 2005. – 23 с.

38. Зазерская И.Е. Применение Ронколейкина в комплексной терапии гнойных заболеваний в послеродовом периоде. / И.Е. Зазерская, И.Г. Рябцева, В.С. Яковлева, В.Н. Егорова, М.Н. Смирнов // В Росс. Нац. Конгр. «Человек и лекарство». Москва, 1998. Тезисы докл. – С. 487.

39. Закеева В.А. Цитокины в терапии рецидивирующих вульвовагинальных кандидозов. / В.А. Закеева, И.И. Куценко, И.О. Боровиков и др. // Сб. статей «Иммунотерапия в гинекологии», с. 24-25. – СПб.: «Новая Альтернативная Полиграфия», 2007. – 64 с.

40. Зиганшин О.Р. Клинико-иммунологическое обоснование использования рекомбинантного ИЛ-2 в терапии урогенитальных инфекций. / О.Р. Зиганшин, О.А. Гизингер // Terra Medica. – 2016. – № 1-2 (83-84). – С. 74-75.

41. Златник Е.Ю. Изучение возможности применения Ронколейкина для ЛАК-терапии рака яичника. / Е.Ю. Златник, Л.Ю. Голотина // Цитокины и воспаление. – 2005. – Том 4, № 2. – С. 54-58.

42. Златник Е.Ю. Иммунный статус больных рецидивным раком шейки матки в динамике лечения методом аутогеомоимунотерапии с иммунотерапией. / Е.Ю. Златник, Г.И. Загора, Е.А. Гуськова // Академич. журнал Западной Сибири. – 2007. – №5. – С. 83-87.

43. Златник Е.Ю. Обоснование применения ронколейкина и реаферона в качестве терапии сопровождения при рецидивном и генерализованном раке шейки матки. / Е.Ю. Златник, Г.И. Загора, Е.А. Гуськова // Family health in the XXI century. Oncology – XXI century (XII Internat. Sci. Conference and III Internat. Sci. Oncol. Conference. Elat-Perm, 2008. Materials. – Part I. – P. 298-299 (Abstr.135).

44. Златник Е.Ю. Цитокинотерапия в комплексном лечении генерализованного рака шейки матки. / Е.Ю. Златник, Г.И. Загора, Е.А. Гуськова, Н.Г. Болдырева // Цитокины и воспаление. – 2010. – Том 9, № 4. – С. 85-86.

45. Иммунодефицитные состояния / под ред. проф. В.С. Смирнова и проф. И.С. Фрейдлин – СПб: «Фолиант», 2000. – 568 с.

46. Исаков В.А. Современная терапия герпесвирусных инфекций. *Руководство для врачей.* / В.А. Исаков, С.А. Сельков, Л.К. Мошетов, Г.М. Чернакова – СПб.; М., 2004. – 168 с.

47. Кенбаева Д.К. «Двойная» схема применения Ронколейкина в специфической противоопухолевой терапии рака яичников. / Д.К. Кенбаева, З.А. Манамбаева, М.Е. Талеутаев, С.А. Кабылова // Современные проблемы наук и образования. – 2011. – № 6.

48. Кенбаева Д.К. Клинико-иммунологический анализ специфической и сочетанной иммунотерапии больных раком шейки матки. / Д.К. Кенбаева, А.Ф. Лазарев // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2012. – № 3-4. – С. 149-152.

49. Кенбаева Д.К. Выживаемость при иммунотерапии больных раком шейки матки. / Д.К. Кенбаева, З.А. Манамбаева // Медицина и образование Сибири. – 2012. – № 5. – С. 24.

50. Кенбаева Д.К. Иммунотерапия и выживаемость больных раком шейки матки и яичников. / Д.К. Кенбаева, З.А. Манамбаева, А.К. Макишев, С.А. Кабылова // Вестник новых медицинских технологий. – 2012. – Том XIX, № 1. – С. 144.

51. Кенбаева Д.К. Цитокиновые механизмы иммунных нарушений у больных раком яичников и их динамика при специфической иммунотерапии. / Д.К. Кенбаева, З.А. Манамбаева // Сетевое научное издание Новосибирского государственного медицинского университета. – 2012. – № 1.

52. Кенбаева З.К. Особенности цитокиновой регуляции у больных злокачественными новообразованиями шейки матки при противоопухолевой терапии. / Д.К. Кенбаева, А. Манамбаева // Российский онкологический журнал. – 2013. – № 1. – С. 36-38.

53. Кенбаева Д.К. Клинические результаты и качество жизни больных раком шейки матки при сочетанной иммунотерапии. / Д.К. Кенбаева, А.Ф. Лазарев, З.А. Манамбаева // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2013. – № 1-2. – С. 93-95.

54. Кенбаева Д.К. Специфическая иммунотерапия и состояние клеточного иммунитета у больных раком шейки матки. / Д.К. Кенбаева, А.Ф. Лазарев, З.А. Манамбаева // Медицинская иммунология. – 2013. – Том 15, № 1. – С. 55-60.

55. Клинико-диагностические протоколы в акушерской анестезиологии-реаниматологии: методические рекомендации. / Коллектив авторов: В.Н. Чернышов, В.М. Женило, А.Д. Беляевский, И.В. Дударев, С.В. Туманян, М.Ю. Каминский, И.В. Махно / под редакцией проф. В.Н. Чернышова – Ростов-на-Дону: Изд-во РостГМУ, 2004. – 207 с.

56. Князькин И.В. Использование препарата ронколейкин в терапии хронической микоплазменной инфекции. / И.В. Князькин, П.Н. Зезюлин, С.В. Филиппов и др. // VI Российский съезд врачей-инфекционистов. СПб, 2003 г. Материалы съезда. – С. 174.

57. Князькин И.В. Использование Ронколейкина в терапии рецидивирующего генитального герпеса. / И.В. Князькин, П.Н. Зезюлин, С.В. Филиппов и др. // VII Всеросс. науч. форум «Дни иммунологии в Санкт-Петербурге». Материалы симп. «Эффективность Ронколейкина (интерлейкина-2) при лечении иммунодефицитов различной этиологии». СПб, 2003. – С. 50-51.

58. Князькин И.В. Применение Ронколейкина в комплексной терапии хронической хламидийной урогенитальной инфекции. / И.В. Князькин, П.Н. Зезюлин, С.В. Филиппов и др. // VII Всеросс. науч. форум «Дни иммунологии в Санкт-Петербурге». СПб, 2003. Материалы симп. «Эффективность Ронколейкина (интерлейкина-2) при лечении иммунодефицитов различной этиологии». – С. 51-52.

59. Козлов В.К. Современная иммунотерапия при инфекционной патологии. Опыт клинического применения препарата Ронколейкин®. Пособие для врачей. / В.К. Козлов – СПб: изд. СПбГУ, 2001. – 24 с.

60. Козлов В.К. Сепсис: этиология, иммунопатогенез, концепция современной иммунотерапии. / В.К. Козлов – СПб.: диалект, 2006. – 304 с.

61. Колесникова Н.В. Функциональные дефекты нейтрофильных гранулоцитов при наружном генитальном эндометриозе (НГЭ) и их коррекция Ронколейкином. / Н.В. Колесникова, А.Г. Чобанян, И.И. Куценко, Г.А. Чудилова // Российский иммунологический журнал. – 2008. – Том 2 (11), № 2-3. – С. 290.

62. Корсак В.С. Гормональная и иммуноориентированная терапия генитального эндометриоза: пособие для врачей. / В.С. Корсак, С.А. Сельков, М.А. Тарасова, М.И. Ярмолинская, М.Ю. Коршунов – СПб.: ООО «Издательство Н-Л», 2002. – 24 с.

63. Костава М.Н. Возможности терапии папилломавирусной инфекции. / М.Н. Костава, В.Н. Прилепская // Русский Медицинский журнал. – 2009. – Том 17, № 1. – С. 16.

64. Крамарева Н.Л. Значение компонентов иммунной системы и генетических факторов в патогенезе и терапии наружного генитального эндометриоза. / Н.Л. Крамарева // Автореферат дисс.... канд. мед. наук. СПб, 2002. – 24 с.

65. Кузнецова И.В. Хронический эндометрит как исход инфекционного воспалительного заболевания матки. / И.В. Кузнецова, Н.С. Землина, Т.Н. Рашидов // Гинекология. – 2016. – № 02. – С. 44-50.

66. Курманова А.М. Эффективность лечения с использованием ронколейкина при осложнённом урогенитальном хламидиозе у женщин. / А.М. Курманова, Г.М. Курманова // VI Российский съезд врачей-инфекционистов. СПб, 2003 г. Материалы съезда. – С. 198-199.

67. Куценко И.И. Местная иммуномодулирующая терапия урогенитального микоплазмоза у женщин. / И.И. Куценко, И.О. Боровиков, В.А. Закиева и др. // Кубанский научный медицинский вестник. – 2003. – №1-2. – С. 94-98.

68. Куценко И.И. Комплексная терапия урогенитального микоплазмоза у женщин. / И.И. Куценко, И.О. Боровиков, В.А. Закиева, Е.И. Назаренко // Сб. статей «Иммунотерапия в гинекологии», с. 26-34. – СПб.: «Новая Альтернативная Полиграфия», 2007. – 64 с.

69. Куценко И.И. Новые подходы к комплексной терапии рецидивирующих вульвовагинальных кандидозов. / И. И. Куценко, Е. И. Назаренко, В. А. Закиева, И. О. Боровиков // Сб. статей «Иммунотерапия в гинекологии», с. 19-23. – СПб.: «Новая Альтернативная Полиграфия», 2007– 64 с.

70. Куценко И.И. Клиническая эффективность Ронколейкина в комплексной терапии перитонеального эндометриоза. / И.И. Куценко, А.Е. Хорольская, А.Г. Чобанян, Н.В. Колесникова // Объединённый иммунологический форум. Санкт-Петербург, 2008. Тезисы. – Российский иммунологический журнал. – 2008. – Том 2 (11), № 2-3. – С. 292.

71. 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.

72. 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. – № 5. – С. 254-260.

73. Куценко И. И. Современные подходы к лечению аденомиоза с применением иммуотропной терапии. / И.И. Куценко, О.И. Кузнецов, А.Е. Хорольская, Е.И. Кравцова // Современные проблемы науки и образования. – 2012. – № 6. – С. 3 (приложение "Медицинские науки").

74. Куценко И. И. Применение рекомбинантного интерлейкина-2 – Ронколейкина в комплексном лечении аденомиоза у женщин. / И.И. Куценко, О.И. Кузнецов, А.Е. Хорольская, // Современные проблемы науки и образования. – 2012. – № 6 (приложение "Медицинские науки").

75. Кучеренко М.А. Применение ронколейкина в комплексной терапии инфицированных ран промежности и передней брюшной стенки. / М.А. Кучеренко, А.В. Селютин, С.А. Сельков // III Междунар. симп. «Взаимодействие нервной и иммунной систем в норме и патологии». Санкт-Петербург, 2011. Тезисы докладов. – С. 109-110.

76. Куямчова К.К. Альтернативные методы лечения миомы матки и аденомиоза. / К.К. Куямчова, В.А. Аксененко // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2009. – N 3. – С.65-69.

77. Куямчова К.К. Комплексная терапия аденомиоза и миомы матки. / К.К. Куямчова // Автореферат дисс. ... канд. мед. наук. – Ростов-на-Дону, 2009. – 21 с.

78. Лазарев А.Ф. Клеточный иммунитет у больных раком шейки матки в процессе иммунотерапии. / А.Ф. Лазарев, Д.К. Кенбаева, З.А. Манамбаева // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. – 2012. – Том 23, № 3. – С. 24.

79. Лебединская О.В. Морфогистохимическая характеристика моноклеаров, активированных интерлейкином-2 в культурах плевральных экссудатов онкологических больных. / О.В. Лебединская, С.В. Мелехин, И.Ж. Шубина, Е.Р. Руди, М.В. Киселевский // Современные наукоёмкие технологии. – 2005. – № 7. – С. 49-50.

80. Лобзин Ю.В. Ронколейкин®: иммунотерапия инфекционных заболеваний. / Ю.В. Лобзин, В.К. Козлов, А.Т. Журкин, А.В. Елькин, В.Н. Тимченко, М.Н. Смирнов // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2001. – № 2. – С. 19-35.

81. Лобзин Ю.В. Хламидийные инфекции (руководство для врачей). / Ю.В. Лобзин, Ю.И. Ляшенко, А.Л. Позняк – СПб: ООО «Издательство ФОЛИАНТ», 2003. – 400 с.

82. Лузум А.Е. Клиническая эффективность комплексной терапии аденомиоза с использованием ронколейкина. / А.Е. Лузум, И.И. Куценко, Р.А. Ханферян // Успехи современного естествознания. – 2005. – № 10, приложение № 1. – С. 141-148.

83. Лузум А.Е. Применение рекомбинантного интерлейкина-2 в комплексной терапии аденомиоза. / А.Е. Лузум, Р.А. Ханферян, И.И. Куценко, В.А. Хорольский // Съезд акушеров-гинекологов Южного федерального округа. Ростов-на-Дону, 2005. Сб. материалов. – С. 197-200.

84. Лысенко О.В. Новые подходы к терапии гиперпластических процессов и полипов эндометрия. / О.В. Лысенко, С.Н. Занько // Цитокины и воспаление. – 2011. – Том 10, № 4. – С. 125-129.

85. Мавров Г.И. Роль цитокинов в патогенезе хламидиоза. / Г.И. Мавров, Г.П. Чинов // Украинский журнал дерматологии, венерологии, косметологии. – 2004. – № 1, Березень. – С. 53-59.

86. Макаренко Т.А. Эффективность иммунной терапии при гнойных воспалительных заболеваниях придатков матки. / Т. А. Макаренко, П.В. Сарап, С.С. Даташвили // В мире научных открытий. – 2012. – № 5.1 (29). – С. 92-115.

87. Макаренко Т.А. Гнойные воспалительные заболевания придатков матки. Этиология, патогенез, клиника, принципы дифференцированной терапии. / Т. А. Макаренко // Автореферат дисс. ...докт. мед. наук – Новосибирск, 2013. – 35 с.

88. Манамбаева З.А. Качество жизни при иммунотерапии в лечении больных раком шейки матки и яичников. /З.А. Манамбаева, Д.К. Кенбаева, А.К. Макишев, М. Е. Тулеутаев, Е.В. Черепкова, Т.А. Адылханов // Медицинский альманах. – 2012. – № 4. – С. 31-33.

89. Молчанов О.Е. Современные тенденции применения препаратов рекомбинантного интерлейкина-2 в онкологии. / О.Е. Молчанов, М.И. Карелин, Г.М. Жаринов // Цитокины и воспаление. – 2002. – Том 1, № 3. – С. 38.

90. Молчанов О.Е. Применение ронколейкина (рекомбинантного интерлейкина-2) в онкологии: пособие. / Молчанов О.Е. – Санкт-Петербург: СИНЭЛ, 2016. – 60 с.

91. Мукашева С.А. Сочетанная таргентная и иммунотерапия миомы матки. / С.А. Мукашева, З.А. Манамбаева, Д.К. Кенбаева // Вестник КРСУ. – 2013. – Том 13, № 6. – С. 166-169.

92. Мутаев А.А. Цитокинотерапия герпеса. / А.А. Мутаев, Ю.В. Богданов, И.В. Беляева, Л.В. Володина, К.М. Герман // Межрегиональная научно-практ. конф. «Актуальные проблемы формирования здорового образа жизни и охраны здоровья населения». г. Липецк, 2003. Материалы, часть II. – С.67-69.

93. 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. 89-93.

94. Мусольянец Р.А. Дифференцированная терапия хронической тазовой боли у больных перитонеальным эндометриозом. / Р.А. Мусольянец // Диссертация ... канд. мед. наук. – Краснодар, 2016. – 187 с.

95. Неронова Н.А. Применение Ронколейкина в терапии сочетанных инфекций, передающихся половым путём. / Н.А. Неронова, Л.В. Сутурина // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН. – 2001. – Том 2, № 1. – С. 154-156.

96. Нурмагомедова П.М. Эффективность эндолимфатической лекарственной терапии при различной степени выраженности системного ответа на воспаление. / П.М. Нурмагомедова, З.А. Магомедова, М.М. Магомедов // Сибирский медицинский журнал. – 2011. – Том 26, № 4-1. – С. 113-118.

97. Овсянникова Т.В. Клеточная терапия хронического эндометрита у пациенток с нарушением репродуктивной функции. / Т.В. Овсянникова, М.В. Чекалина, Т.В. Гертер, О.В. Повещенко, И.И. Ким, Е.В. Янкайте, М.С. Любарский, В.И. Коненков // IV Всерос. симп. с междунар. участием «Актуальные вопросы тканевой и клеточной трансплантологии». Санкт-Петербург, 2010. Сб. тезисов. – С. 282-283.

98. Олина А.А. Местный иммунитет и локальная иммунотерапия эктопии шейки матки. / А.А. Олина, В.М. Падроль // Журнал акушерства и женских болезней. – 2006. – Том LV, выпуск 4. – С. 71-76.

99. Павлов Р.В. Применение Ронколейкина в противорецидивной терапии наружного генитального эндометриоза. / Р.В. Павлов, С.А. Сельков, Д.В. Аксененко // Объединённый иммунологический форум. Санкт-Петербург, 2008. Тезисы. – Российский иммунологический журнал. – 2008. – Том 2 (11), № 2-3. – С. 294.

100. Павлов Р.В. Применение Ронколейкина в комплексной терапии наружного генитального эндометриоза. / Р.В. Павлов, С.А. Сельков // Журнал акушерства и женских болезней. – 2008. – Том LVII, выпуск 2. – С. 68.

101. Павлов Р.В. Клинико-экспериментальное обоснование использования иммуномодуляторов в комплексной терапии наружного генитального эндометриоза. / Р.В. Павлов // Автореферат дисс....докт. мед. наук. – Санкт-Петербург, 2009. – 38 с.

102. Павлов Р.В. Влияние селективной иммунотерапии на частоту рецидивов спаечного процесса малого таза при наружном генитальном эндометриозе. / Р.В. Павлов, А.Р. Пыдра, В.А. Аксёненко // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2013. – Том 8, № 2. – С. 48.

103. Падруль В.М. Опыт локальной иммунотерапии патологии шейки матки. / В.М. Падруль // XIII Рос. нац. конгр. «Человек и лекарство». Москва, 2006. Тезисы докладов. – С. 243.

104. Падруль М.М. Иммуноterapia инфекций, передаваемых половым путём: учебное пособие. / М.М. Падруль, А.А. Олина, Н.М. Пирожникова, В.М. Падруль – Пермь: ГОУ ВПО ПГМА Росздрава, 2006. – 82 с.

105. Пастухова Н.К. Опыт применения ронколейкина в лечении гинекологического сепсиса и осложнений острых хирургических заболеваний и травм брюшной полости. / Н.К. Пастухова // V Росс. Нац. Конгр. «Человек и лекарство». Москва, 1998. Тезисы докладов. – С. 164.

106. Пересада О.А. Эндометриоз: диагностические, клинические, онкологические лечебные аспекты. / О.А. Пересада // Медицинские новости. – 2009. – № 14. – С. 15-26.

107. Подколотина А.Л. Ронколейкин в лечении гнойных заболеваний матки и её придатков. / А.Л. Подколотина, Е.С. Карашуров, В.Н. Пахомов // Медицинский академический журнал. – 2003. – Том 3, № 2. – Приложение 3. – С. 82-83.

108. Позняк А.Л. Принципы и схемы рациональной цитокиновой иммунотерапии хламидийной инфекции, протекающей с системными проявлениями. / А.Л. Позняк, Ю.В. Лобзин, А.С. Симбирцев, М.Н. Смирнов // Русский журнал ВИЧ/СПИД и родственные проблемы. – 2001. – Т. 5, № 1. – С. 57-58.

109. Позняк А.Л. Распространённые формы мочеполового хламидиоза у лиц молодого возраста: диагностика, клиника, лечение. / А.Л. Позняк // Автореферат дисс....докт. мед. наук. – СПб, 2003. – 39 с.

110. Позняк А.Л. Сочетанное применение беталейкина и ронколейкина в иммунотерапии генерализованных форм хламидийной инфекции. / А.Л. Позняк, А.С. Симбирцев, М.Н. Смирнов и др. // Русский журнал ВИЧ/СПИД и родственные проблемы. – 2000. – Т. 4, № 1. – С. 113.

111. Позняк А.Л. Эффективность последовательного применения Беталейкина и Ронколейкина при лечении мочеполовых хламидиозов, протекающих с системными проявлениями. / А.Л. Позняк, Ю.В. Лобзин, А.С. Симбирцев, М.Н. Смирнов и др. // Научная конф. и VIII съезда итал-росс. общества по инфекционным болезням «Проблема инфекции в клинической медицине». СПб, 2002. Материалы. – С. 260-261.

112. Полякова О.В. Хирургическое лечение трубно-перитонеального бесплодия, профилактика повторного образования спаек. / О.В. Полякова // Автореферат дисс. ... канд. мед. наук. – Рязань, 2004. – 21 с.

113. Прилепская В.Н. Современные представления о вагинальном кандидозе. / В.Н. Прилепская, Г.Р. Байрамова // Русский медицинский журнал. – 1998. – № 6. – С. 301-308.

114. Пучков К.В. Пути повышения эффективности хирургического лечения трубно-перитонеального женского бесплодия. / К.В. Пучков, В.В. Иванов, О.В. Полякова // Журнал акушерства и женских болезней. – 2006. – № 5. – С. 34-35.

115. А.Р. Пыдра Профилактика спаечного процесса после хирургического лечения наружного генитального эндометриоза с использованием селективной иммунотерапии. / А.Р. Пыдра // Автореферат дисс....канд. мед. наук. – Волгоград, 2013. – 21 с.

116. Пятакова И.М. Влияние рекомбинантного интерлейкина-2 на динамику цитокинового баланса у больных с миомой матки. / И.М. Пятакова, В.М. Женило // Вестник новых медицинских технологий. – 2009. – Том XIV, № 3. – С. 195-198.

117. Пятакова И.Н. Влияние цитокиновой терапии на течение адаптационных процессов при общей анестезии и в послеоперационном периоде у гинекологических больных. / И.Н. Пятакова // Автореферат дисс....канд. мед. наук. – Ростов-на-Дону, 2010. – 23 с.

118. Ремезов А.П. Ронколейкин в комплексном лечении пациентов с хронической хламидийной урогенитальной инфекцией и генитальным герпесом. / А.П. Ремезов, В.А. Неверов, О.В. Летягина, М.Н. Смирнов // VI Росс. нац. конгр. "Человек и лекарство". Москва, 1999. Тезисы докладов. – С. 328.

119. Руководство по инфекционным болезням. / под ред. В.М. Семёнова. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2009. – 752 с.

120. Сарап П.В. Особенности регуляции иммунной системы пациенток с гнойными воспалительными заболеваниями придатков матки / П.В. Сарап, Т.А. Макаренко, В.Б. Цхай // Медицина в Кузбассе. – 2011. – Том XX, № 2. – С. 36-40.

121. 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. – Том 4, № 4. – С. 425.

122. Сафронова Ю.С. Комплексная терапия простых гиперпластических процессов эндометрия у больных репродуктивного возраста с использованием иммунокоррекции. / Ю.С. Сафронова // Автореферат дисс. ... канд. мед. наук. – Ростов-на-Дону, 2011. – 25 с.

123. Сафронова Ю.С. Иммуноотропные эффекты рекомбинантного интерлейкина-2 (ронколейкина) в терапии гиперпластических процессов эндометрия у женщин репродуктивного возраста /

124. Ю.С. Сафронова, Н.В. Колесникова, И.И. Куценко, А.Е. Хорольская, С.В. Сторожук // Цитокины и воспаление. – 2013. – Том 12, № 3. – С. 104-108.

125. Свердлова Е.С. Пути профилактики рака шейки матки у ВИЧ-инфицированных женщин. / Е.С. Свердлова, Т.В. Дианова // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2010. – № 6 (76), часть 2. – С. 57.

126. Свердлова Е.С. Особенности папилломавирусной инфекции у ВИЧ-инфицированных женщин. / Е.С. Свердлова, Т.В. Дианова // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2012. – № 4. – С. 9-11.

127. Сельков С.А. Опыт использования интерлейкина-2 (Ронколейкина) в комплексном лечении наружного генитального эндометриоза. / С.А. Сельков, Н.Л. Крамарева // Медицинская иммунология. – 2001. – Том 3, № 2. – С. 259.

128. Сельков С.А. Использование ронколейкина в комплексной терапии генитального эндометриоза: пособие для врачей. / С.А. Сельков, Р.В. Павлов, В.А. Аксёненко / под ред. Э.К. Айламазяна. – СПб.: Изд-во Н-Л, 2008. – 84 с. (Серия Ex Libris «Журнал акушерства и женских болезней»).

129. Семёнов Д.М. Лечение различных клинических вариантов папилломавирусной инфекции у женщин репродуктивного возраста. / Д.В. Семёнов // Онкологический журнал. – 2007. – Том 1, № 3 (3). – С. 47-57.

130. Семёнов Д.М. Экономическая эффективность проведения комбинированной терапии папилломавирусной инфекции с использованием интерлейкин-2 человека. / Д.М. Семёнов // Охрана материнства и детства. – 2008. – Том 1, № 11. – С. 85-89.

131. Семёнов Д.М. Иммунокорригирующая терапия папилломавирусной инфекции у женщин репродуктивного возраста. / Д.М. Семёнов, П.Д. Новиков, С.Н. Занько, Т.И. Дмитраченко // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2008. – № 3. – С. 55-62.

132. Семёнов Д.М. Иммунопатогенетические изменения у женщин инфицированных вирусом папилломы человека. / Д.М. Семёнов, П.Д. Новиков, С.Н. Занько, Т.И. Дмитраченко // Вестник ВГМУ. – 2008. – Том 7, № 3.

133. Семёнов Д.М. Папилломавирусная инфекция (клинико-патогенетические особенности, лечение, профилактика): учебно-методическое пособие. / Д.М. Семёнов, С.Н. Занько, Т.И. Дмитраченко – МЗ Респ. Беларусь, Витебский государственный медицинский университет. – С.-Петербург: Диалект, 2008. – 84 с.

134. Семёнов Д.М. Комплексная терапия ВПЧ-ассоциированной патологии шейки матки у женщин репродуктивного возраста. / Д.М. Семёнов, М.И. Дедуль. // Охрана материнства и детства. – 2009. – № 2. – С. 119.

135. Сергеев А.Ю. Имунитет при кандидозе. / А.Ю. Сергеев // Иммунопатология, аллергология и инфектология. – 1999. – № 1. – С. 91-99.

136. Серебряная Н.Б. Возможности IL-2 в терапии инфекций, вызванных вирусами простого герпеса и папилломы. / Н.Б. Серебряная // Russian J. Immunol. – 2006. – Vol. 9, suppl. 3. – P. 150.

137. Серебряная Н.Б. Новые подходы к терапии герпесвирусной инфекции. *Пособие для врачей.* / Н.Б. Серебряная, В.Н. Егорова - Санкт-Петербург: Новая альтернативная полиграфия, 2007. – 28 с.

138. Серебряная Н.Б. Возможности Ронколейкина® – рекомбинантного интерлейкин-2 человека – в терапии инфекции вирусом простого герпеса. / Н.Б. Серебряная // Здоровье – основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения. – 2014. – Том 9, № 2. – С. 697-702.

139. Серов В.Н. Синдром системной воспалительной реакции при критических состояниях в акушерской клинике. / В.Н. Серов, Н.И. Пасман, А.Н. Бурухина, Е.Р. Черных, А.А. Останин // Актуальные вопросы акушерства и гинекологии. – 2001-2002. – Том 1, выпуск 1. – Раздел I. Акушерство.

140. Серов В.Н. Интенсивная терапия критических состояний в акушерско-гинекологической клинике с использованием эфферентных иммунокорригирующих методов. / В.Н. Серов, Н.М. Пасман, Е.Р. Черных, А.А. Останин, Н.А. Хонина, А.Н. Дробинская, А.В. Дударева // Вестник НГУ, серия: биология, клиническая медицина. – 2004. – Том 2, № 2. – С. 63-65.

141. Серов В.Н. Клинико-иммунологические особенности системной воспалительной реакции у больных с акушерской и хирургической патологией. / В.Н. Серов, Н.А. Хонина, А.Н. Дробинская, М.А. Тихонова, О.Ю. Леплина, Е.И. Стрельцова, Н.М. Пасман, Е.Р. Черных, А.А. Останин // Акушерство и гинекология. – 2006. – № 2. – С. 36-42.

142. Серов В.Н. Особенности инфекции в акушерстве, гинекологии и перинатологии. / В.Н. Серов // Русский медицинский журнал. – 2006. – Том 14, № 1. – С. 2-5.

143. Сидоренко Ю.С. Способ лечения рака яичников. / Ю.С. Сидоренко, Е.Ю. Златник, Л.Ю. Голотина и др. // Патент № 2191249. Приоритет от 15.05.2001. Опубликовано 27.10.2002.

144. Сидоренко Ю.С. Способ лечения локорегионарных рецидивов и отдаленных метастазов рака шейки матки. / Ю.С. Сидоренко, Л.Я. Розенко, Е.М. Франциянц, Е.А. Гуськова // Заявка на изобретение № 20081135581/14(014747). Приоритет от 07.04.2008.

145. Сухин К.А. Способ профилактики послеоперационных осложнений у женщин с гнойно-воспалительными заболеваниями придатков матки. / К.А. Сухин, В.А. Аксененко // Патент на изобретение № 2211049. Дата приоритета 07.05.2001.
146. Титов К.С. Биотерапия опухолевых асцитов у больных раком яичников. / К.С. Титов А.Н., Грицай, М.В. Киселевский, В.Ю. Сельчук, Г.В. Титова, Э.Х. Кучмезов, А.К. Антонов // Вопросы онкологии. – 2011. – № 421. – С. 470-474.
147. Титов К.С. Интраперитонеальная биотерапия у больных с асцитными формами диссеминированного рака яичников. К.С. Титов, А.Н. Грицай, Л.В. Демидов, Л.М. Родионова, М.В. Киселевский, М.В. Мосина // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2012. – № 3-4. – С. 171-174.
148. Усанов В.Д. Ведение больных с синдромом системного воспалительного ответа в отдалённом послеродовом периоде. / В.Д. Усанов // Актуальные вопросы акушерства и гинекологии. – 2001-2002. – Том 1, № 1. – Раздел II. Акушерство.
149. Фоляк Е.В. Папилломавирусная инфекция уrogenитального тракта женщин (эпидемиология, клинико-патогенетические особенности, методы диагностики, лечение, профилактика): информационно-методическое пособие. / Е.В. Фоляк, Т.М. Соколова, К.Ю. Макаров, А.В. Якимова, В.Р. Мухамедшина, А.В. Усова // Новосибирск: ЗАО «Вектор-Бест», 2010. – 60 с.
150. Хонина Н.А. Ронколейкин в комплексном лечении реанимационных больных акушерского профиля. / Н.А. Хонина, А.Н. Дробинская, М.А. Тихонова, Н.М. Пасман, А.А. Останин, Е.Р. Черных // III Всерос. междисциплинарная научно-практич. конф. «Критические состояния в акушерстве и неонатологии». Петрозаводск, 2005. Материалы. – С. 294-295.
151. Хорольская А.Е. Комплексная терапия аденомиоза с использованием ронколейкина. / А.Е. Хорольская // Автореферат дисс. .... канд. мед. наук. – Краснодар, 2006 – 23 с.
152. Хорольская А.Е. Клинико-иммунологическая эффективность комплексной терапии аденомиоза с использованием Ронколейкина. / А.Е. Хорольская, И.И. Куценко, Р.А. Ханферян // Кубанский научный медицинский вестник. – 2006. – № 3-4 (84-85). – С.115-121.
153. Хорольская А.Е. Комплексное лечение аденомиоза с применением Ронколейкина у больных, страдающих бесплодием. / А.Е. Хорольская, И.И. Куценко, В.А. Хорольский // Проблемы репродукции. – 2006. – Спецвыпуск. – С. 88-89.
154. Цицкарава Д.З. Опыт применения рекомбинантного человеческого IL-2 в комбинированной терапии глубоких инфильтративных форм эндометриоза. / Д.З. Цицкарава, М.И. Ярмолинская, С.А. Сельков, А.А. Цыпурдеева, Е.Н. Байлюк // Tetra Medica. – 2015. – № 4. – С. 57.
155. Цицкарава Д.З. Обоснование иммуномодулирующей терапии в комбинированном лечении больных с глубоким инфильтративным эндометриозом. / Д.З. Цицкарава, М.И. Ярмолинская, С.А. Сельков // XVII Всероссийский научно-образовательный форум «Мать и дитя». Москва, 2016. Материалы. – С. 227.
156. Цицкарава Д.З. Эффективность цитокинотерапии в комбинированном лечении больных с глубоким инфильтративным эндометриозом. / Д.З. Цицкарава, М.И. Ярмолинская, С.А. Сельков // Журнал акушерства и женских болезней. – 2016. – Том LXV. – Спецвыпуск. – С. 66-68.
157. Цицкарава Д.З. Иммунологические нарушения у пациенток с глубоким инфильтративным эндометриозом. / Д.З. Цицкарава, М.И. Ярмолинская, А.А. Цыпурдеева, В.В. Рулев, А.В. Селютин, С.А. Сельков // Журнал акушерства и женских болезней. – 2016. – Том LXV. – Спецвыпуск. – С. 68-69.
158. Чернова Е.Г. Клинико-иммунологическая эффективность Ронколейкина в комплексном лечении наружного генитального эндометриоза. / Е.Г. Чернова // Автореферат дисс. ... канд. мед. наук. – Москва, 2002. – 24 с.
159. Чернова Е.Г. Применение ронколейкина в комплексном лечении наружного генитального эндометриоза. / Е.Г. Чернова, Н.В. Стрижова // IX Росс. нац. конгр. «Человек и лекарство». Москва, 2002. Тезисы докладов. – С. 501.
160. Чобанян А.Г. Опыт применения Ронколейкина в комплексной терапии наружного генитального эндометриоза. / А.Г. Чобанян, А.Е. Хорольская, И.И. Куценко // Сб. статей «Иммунотерапия в гинекологии». – С. 17-18. – СПб.: «Новая Альтернативная Полиграфия», 2007. – 64 с.
161. Чобанян А.Г. Комплексная терапия больных наружным генитальным эндометриозом, страдающих бесплодием, с использованием иммунокоррекции. / А.Г. Чобанян // Автореферат дисс. ...канд. мед. наук – Ростов-на-Дону, 2009. – 24 с.
162. Шабалин А.Р. Ронколейкин и магнитно-инфракрасное-лазерное воздействие в лечении уrogenитальной герпесвирусной инфекции в сочетании с уреоплазмозом. / А.Р. Шабалин, А.И. Конопля, В.П. Гаврилюк // АДАИР. – 2005. – Vol. 6, suppl. 1. – P. 257.
163. Щербань М.Р. Иммуноотерапия рецидивирующих папилломатозных инфекций рекомбинантным Интерлейкином-2 (Ронколейкин). / М.Р. Щербань, С.А. Галустян // Сб. статей «Иммуноотерапия в гинекологии». – С. 47-48. – СПб.: «Новая Альтернативная Полиграфия», 2007. – 64 с.

164. Шешукова Н.А. Гиперпластические процессы эндометрия: этиопатогенез, клиника, диагностика, лечение. / Н.А. Шешукова, И.О. Макаров, М.Н. Фомина // Акушерство и гинекология. – 2011. – № 4. – С.
165. Ярилин А.А. Иммунная система барьерных тканей в норме и патологии. / А.А. Ярилин – Сб. трудов «Современные проблемы аллергологии, иммунологии и иммунофармакологии», 2001. – Том 1. – С. 261-299.
166. Ярмолинская М.И. Иммунокорригирующая терапия наружного генитального эндометриоза: методическое пособие для врачей. / М.И. Ярмолинская – С.-Петербург, 2007. НИИ акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта. – 17 с.
167. Ярмолинская М.И. Генитальный эндометриоз: влияние гормональных, иммунологических и генетических факторов на развитие, особенности течения и выбор терапии. / М.И. Ярмолинская // Автореферат дисс. .... докт. мед. наук. – Санкт-Петербург, 2009. – 40 с.
168. Ярмолинская М.И. Эффективность ронколейкина в комплексной терапии наружного генитального эндометриоза. / М.И. Ярмолинская, С.А. Сельков // XVI Росс. нац. конгресс "Человек и лекарство". Москва, 2010. Тезисы докладов. – С. 315.
169. Apetoh L. Combining immunotherapy and anticancer agents the right path to achieve cancer cure? / L. Apetoh, S. Ladoire, G. Coukos, F. Ghiringhelli // Ann. Oncol. – 2015. – N 26 (9). – P. 1813-1823.
170. Zazerskaya I.E. Experience of using interleukin-2 (Roncoleukin®) in treatment postpartum infection diseases. / I.E. Zazerskaya // Abstr. book of 5<sup>th</sup> Sci. Meeting of Europ. Soc. of chemotherapy inf. diseases. S.-Petersburg, 1997. – P. 56 (R003).
171. Коршукова О.А. Рекомбинантный Ронколейкин как иммунокорректор и цитокиновое этиотропное средство при дрожжевом микозе у женщин постменопаузального возраста. / О.А. Коршукова // Аллергология и иммунология. – 2007. – Том 8, № 1. – С. 308.
172. Титов К.С. Роль клеточной биотерапии при внутриполостном лечении опухолевых серозитов у больных раком молочной железы и яичников. / К.С. Титов, В.Ю. Сельчук, М.В. Киселевский, А.К. Антонов, Г.В. Титова, Л.М. Родионова // Вестник службы крови России. – 2012. – №1. – С. 28-33.
173. Титов К.С. Внутрибрюшинная биотерапия с использованием интерлейкина-2 и донорских ЛАК-клеток при метастатических асцитах у больных раком яичников. / К.С. Титов, М.В. Киселевский, Л.В. Демидов, В.Ю. Сельчук, А.Н. Грицай, Э.Х. Кучмезов // Российский биотерапевтический журнал. – 2011. – № 2. – С. 51-54.
174. Ярмолинская М.И. Наружный генитальный эндометриоз и бесплодие: учебное пособие. / М.И. Ярмолинская – СПб.: СЗГМУ им. И.И. Мечникова, 2013. – 64 с.
175. Баткаева Н.В. Совершенствование регламентированных методов диагностики, лечения и профилактики серорезистентности при сифилисе. // Автореферат дисс. ....канд. мед. наук. – Москва, 2008. – 26 с.
176. Баткаева Н.В. Эффективность Ронколейкина в комплексной терапии серорезистентности при сифилисе. / Н.В. Баткаева // Вестник последилового медицинского образования. – 2007. – № 1. – С. 35-37.