

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
2010

ББК

УДК

Авторы: С. А. Сельков, В. Н. Егорова

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

С. А. Сельков

Клинический опыт применения ронколейкина (рекомбинантного интерлейкина-2) в гинекологии: пособие для врачей/С. А. Сельков, В. Н. Егорова; Под ред. Э. К. Айлмазяна — СПб.: изд-во... .., 2010. — 48 с.

ISBN

В пособии обобщен опыт клинического применения ронколейкина при лечении ряда заболеваний репродуктивной системы женщин: наружного генитального эндометриоза, аденомиоза, гнойно-воспалительных заболеваний (в том числе, послеродовых) 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.

УДК

ББК

ISBN

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ПРИМЕНЕНИЕ РОНКОЛЕЙКИНА® В ЛЕЧЕНИИ ГЕНИТАЛЬНОГО ЭНДОМЕТРИОЗА	7
Наружный генитальный эндометриоз.....	7
Аденомиоз	14
Аденомиоз в сочетании с миомой матки	16
ПРИМЕНЕНИЕ РОНКОЛЕЙКИНА® В ЛЕЧЕНИИ ГНОЙНО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ	19
ПРИМЕНЕНИЕ РОНКОЛЕЙКИНА® В ЛЕЧЕНИИ ЗАБОЛЕ- ВАНИЙ, ПЕРЕДАВАЕМЫХ ПОЛОВЫМ ПУТЁМ	23
ВИРУСНЫЕ ИНФЕКЦИИ	24
Папилломатоз	24
Генитальный герпес.....	28
БАКТЕРИАЛЬНЫЕ ИНФЕКЦИИ	34
Урогенитальный хламидиоз	34
Урогенитальный микоплазмоз, уреоплазмоз.....	37
ВУЛЬВОВАГИНАЛЬНЫЙ КАНДИДОЗ	39
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	41
ЛИТЕРАТУРА	42

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 [16]. 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 (рис. 1). Неадекватность иммунного ответа и способность возбудителя «ускользнуть» 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 (рис. 1). 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 (ИЛ-2). Дефицит эндогенного ИЛ-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 ИЛ-2. Включение рекомбинантного ИЛ-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 [7].

ПРИМЕНЕНИЕ РОНКОЛЕЙКИНА® В ЛЕЧЕНИИ ГЕНИТАЛЬНОГО ЭНДОМЕТРИОЗА

Генитальный эндометриоз является хроническим, прогрессирующим и рецидивирующим заболеванием, которое характеризуется эктопическим разрастанием эндометрия. Согласно данным статистики эндометриоз поражает от 18% до 60% женщин репродуктивного возраста. При этом у больных бесплодием эндометриоз регистрируется почти в 50% случаев. В последние годы наметился рост заболеваемости генитальным эндометриозом.

Повышенная пролиферативная активность клеток эндометрия больных эндометриозом и нарушенная чувствительность к спонтанному апоптозу приводит к аномальной имплантации и росту эндометрия в эктопических очагах. Развитию заболевания также способствует снижение ингибирующего потенциала микроокружения брюшины, в результате чего клетки, обладающие цитотоксическими свойствами, оказываются неспособными элиминировать эктопически расположенный эндометрий [69].

Генитальный эндометриоз подразделяется на наружный генитальный эндометриоз (НГЭ) и аденомиоз. Аденомиоз поражает тело матки и встречается в 70% случаев, НГЭ расположен за пределами матки и составляет около 30% случаев. В настоящее время эндометриоз рассматривается не только как специфическое местное гинекологическое заболевание, но и как системный патологический процесс, в развитии которого важное место принадлежит гормональным и иммунным механизмам регуляции.

НАРУЖНЫЙ ГЕНИТАЛЬНЫЙ ЭНДОМЕТРИОЗ

Комбинированный подход к лечению 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 за последние

20 лет данные в отношении эффективности комбинированного лечения эндометриоза позволяет утверждать, что вне зависимости от используемого гормонального препарата положительный эффект от послеоперационной гормональной терапии практически у половины больных эндометриозом носит временный характер [19, 47, 48]. Предположение о патогенетической значимости надзорных функций иммунной системы в регуляции процессов пролиферации и локализации клеток при эндометриозе было высказано 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 [69]. Также при всех степенях НГЭ достоверно снижается индуцированная продукция лейкоцитами периферической крови интерферонов α/β и γ . 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 эктопического эндометрия [21, 36].

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 [18]. Таким образом, 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** [69]. Показано, что при НГЭ развитие системной воспалительной реакции проявляется достоверным повышением в перитонеальной жидкости (ПЖ) содержания провоспалительных хемокинов, увеличением ко-

личества 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 об неэффективности воспалительной реакции при данном заболевании [69].

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. Крамаревой 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 [21]. Ронколейкин® вводили внутривенно в суточной дозе 0,5 мг трёхкратно с перерывом в 1 день, начиная с первых суток послеоперационного периода. Ронколейкин® применяли как в режиме монотерапии, так и в сочетании с гормональной терапией. Комбинированное лечение с использованием Ронколейкина® 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 α/β и γ 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® в послеоперационном периоде повысило частоту наступления беременности у женщин, страдающих бесплодием: при монотерапии Ронколейкином® беременность наступила в 35,7% случаев, при гормональной терапии — в 20,5% случаев, при сочетанной терапии (Ронколейкин® + гормональная терапия) — в 38,0% случаев.

Патогенетическая целесообразность применения Ронколейкина® для оптимизации ведения послеоперационных больных НГЭ продемонстрировано Е.Г. Черновой в рандомизированном контролируемом клиническом исследовании, выполненном в **Российском государственном медицинском университете** (Москва). [63-64]. 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 НК-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%. Ронколейкин® способствует профилактике и лечению спаечного процесса, характерного для больных НГЭ. Купирование проявлений НГЭ и спаечного процесса Ронколейкином® приводит 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).

В период с 2004 по 2008 год 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 [34, 35]. 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. Внутривенно Ронколейкин® вводили по 0,5 мг на 2-е и 4-е сутки после операции и в последующем 2 раза в неделю в течение 3-х недель. Контрольную группу составили 40 больных, которым вместо Ронколейкина® вводили в брюшную полость и внутривенно физиологический раствор, а также после лапароскопии вводили в/м 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 контрольной группе (завершение курса бусерилин-депо).

Использование Ронколейкина® способствует значительному увеличению количества иммунокомпетентных клеток, участвующих в реализации Th1-иммунного ответа, исходно сниженного у больных НГЭ. По завершении курса лечения (1 месяц 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® наблюдается нормализация основных иммунологических показателей, нарушение которых было зарегистрировано у больных НГЭ. 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 наблюдения 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 в 4 раза реже проявляется спаечный процесс — 10% против 37,5%. Уменьшается 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. 6). При этом жалобы на бесплодие сохраняются у 29,2% больных, пролеченных Ронколейкином®, и 59,1%, получавших гормонотерапию.

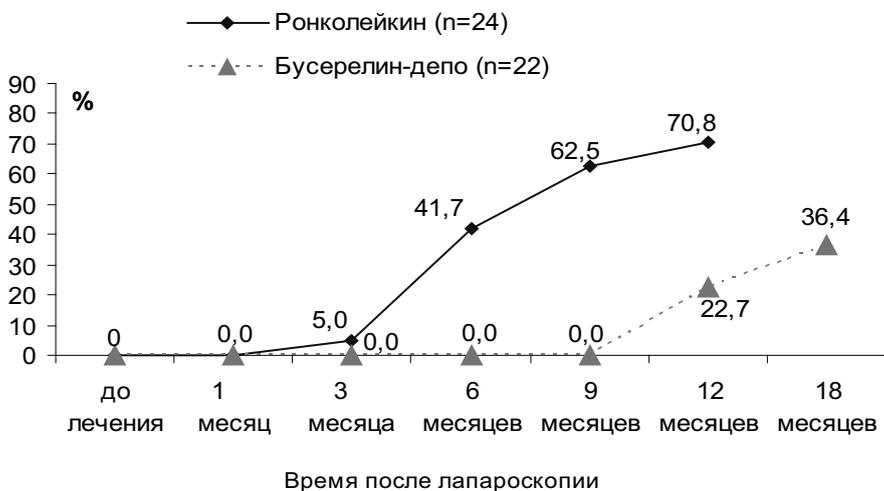


Рис. 6. Частота наступления беременности у больных бесплодием, ассоциированным с НГЭ [Р.В. Павлов, С. А. Сельков, 2008].

Аналогичная схема интраперитонеального и системного введения Ронколейкина® была применена И.И. Куценко и А.Г. Чобаян при лечении 40 больных перитонеальным эндометриозом I-II степени 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 [26, 65].

Сравнительная оценка эффективности иммунотерапии Ронколейкином® или реафероном-ЕС в сравнении с традиционной гормонотерапией препаратом бусерелин-депо проведена на 120 больных НГЭ Р.В. Павловым в **Ставропольской государственной медицинской академии**, каждая группа включала по 40 пациентов [36, 47]. 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. Затем препарат вводили в/в по 0,5 мг на 2-е, 4-е, 8-е, 12-е, 16-е, 20-е, 24-е, 28-е сутки, курсовая доза составила 4,5 мг. Больным II группы после операции вводили в брюшную полость реаферон-ЕС в дозе 1000000 ЕД, а затем на 2-е, 4-е, 7-е, 10-е, 13-е, 16-е, 19-е, 22-е, 25-е, 28-е сутки — в/м по 1000000 ЕД, курсовая доза — 11000000 ЕД. 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®, чем реаферона-ЕС или бусерилин-депо. В течение 12 мес. после завершения лечения количество рецидивов болевого синдрома составило: в I группе (Ронколейкин®) — 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.

Таким образом, полученные результаты клинических исследований указывают, что использование Ронколейкина® может быть альтернативным методом гормональной, противорецидивной терапии НГЭ, в особенности у молодых пациенток с нереализованной репродуктивной функцией.

АДЕНОМИОЗ

Считается, что прогрессия очагов аденомиоза контролируется системой клеточного иммунитета — Т-клетками, НК-клетками, макрофагами, функциональная активность которых в значительной степени регулируется интерлейкином-2. В связи с этим является вполне целесообразным и патогенетически обоснованным применение препарата

Ронколейкин® — рекомбинантного интерлейкина-2, обладающего плейотропной активностью в отношении различных популяций иммунных клеток. 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 [29, 30, 60-62]. Обследовано 88 больных аденомиозом I и II степени распространения, 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 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 п/к в 4 точки передней брюшной стенки). Комплексная гормональная терапия пациенткам II группы назначалась в те же сроки и аналогично больным I группы.

Проведённое исследование показало, что системное и местное применение Ронколейкина® в комплексной терапии аденомиоза приводит к восстановлению активности Т-клеточного звена иммунитета и нормализует уровень основных провоспалительных цитокинов. На фоне применения Ронколейкина® активируются цитотоксические лимфоциты, уменьшая перифокальную воспалительную реакцию вокруг очагов аденомиоза, наступает анальгезирующий эффект за счёт стимуляции эндорфинов. 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 улучшение психоэмоционального состояния сферы ($P < 0,01$). Основная положительная динамика отмечалась на фоне проводимого курса терапии в первые 6 месяцев после его отмены, в дальнейшем состояние пациенток основной группы стабилизировалось, рецидивы заболевания отсутствовали; в группе сравнения рецидивы заболевания развились у 9 пациенток (20,5%). Наиболее достоверным критерием, отражающим восстановление репродук-

тивной системы у женщин, является наступление беременности. После применения Ронколейкина® забеременели 94,4% женщин, страдающих бесплодием, в отличие от группы сравнения, где эта возможность была реализована только 50% пациенток (рис. 7).

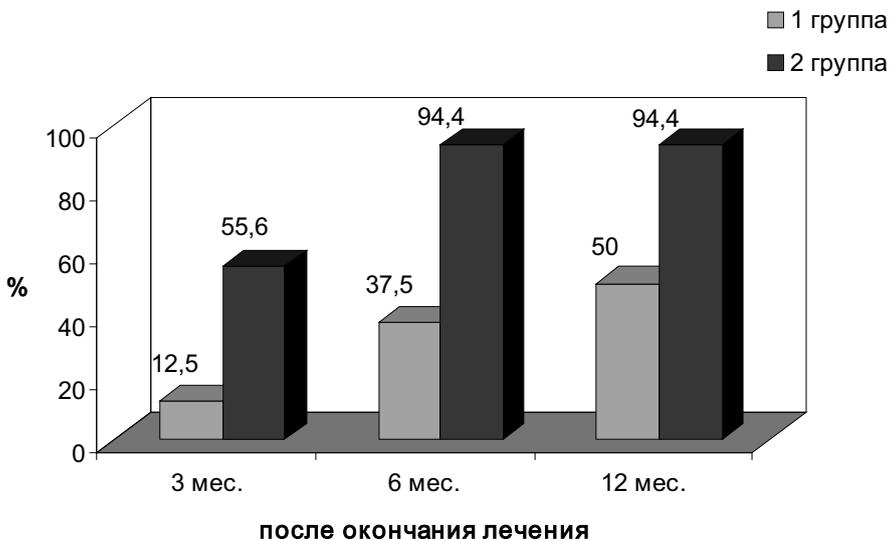


Рис. 7. Динамика частоты наступления беременности у больных аденомиозом, страдающих бесплодием (А. Е. Хорольская, 2006).

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) С.А. Сельковым, Р.В. Павловым и В.А. Аксененко проведено простое слепое, рандомизированное, плацебо-контролируемое исследование эффективности применения Ронколейкина® после эмболизации маточных артерий (ЭМА) у больных с миомой матки в сочетании с аденомиозом II-III степени. 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® внутривенно в дозе 0,5 мг. Больные II-ой (контрольной) группы (n=34) Ронколейкина® не получали. Оценку эффективности лечения проводили по ряду параметров, основной из которых — отсутствие признаков аденомиоза [48].

Оценка иммунного статуса у 30 больных основной и 30 пациентов контрольной группы показало, что через 3 месяца после завершения курса лечения Ронколейкином®, наблюдалась нормализация основных иммунологических показателей, нарушения которых были зарегистрированы до начала лечения у больных миомой матки в сочетании с аденомиозом. В контрольной группе, не получавшей Ронколейкин®, к этому времени показатели иммунной системы возвращались к уровню, характерному до начала лечения [48].

По данным инструментального обследования, проведённого через 12 мес. после ЭМА и завершения иммунотерапии, в группе, получавшей Ронколейкин®, отсутствие признаков аденомиоза наблюдалось в 3,7 раза чаще, чем в контрольной группе (рис. 8).

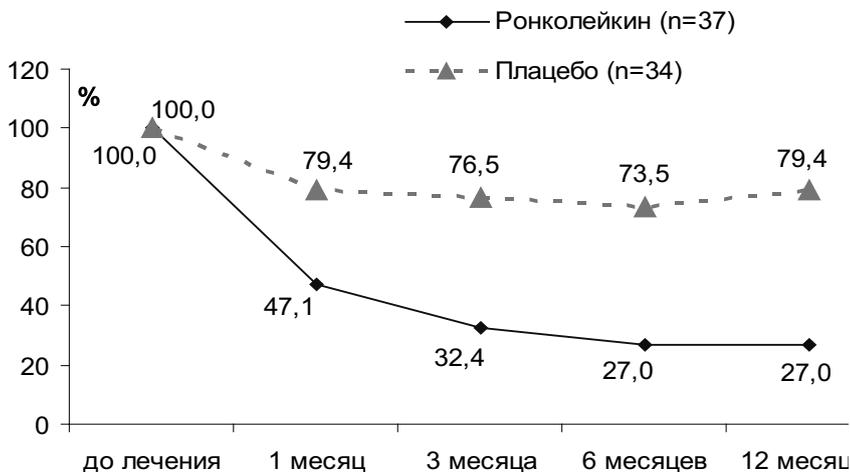


Рис. 8. Динамика УЗ признаков аденомиоза после ЭМА у больных миомой матки в сочетании с аденомиозом в процессе мониторинга (С. А. Сельков, Р. В. Павлов, В. А. Аксененко, 2008)

Применение Ронколейкина® также способствовало уменьшению длительности и продолжительности болевой реакции у больных, что определило благоприятное течение постэмболизационного периода. В основной группе через 12 мес. наблюдения ликвидация болевого синдрома, нарушений менструального цикла и психоэмоционального статуса наблюдалась в 6,5 раза 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 был достигнут у 81,1% больных, а в контрольной группе — только у 29,4%. Также установлено снижение абсолютного риска неблагоприятного исхода: при традиционном лечении этот показатель равен 71,0%, а в случае использования Ронколейкина® — всего 19,0% [48].

ПРИМЕНЕНИЕ РОНКОЛЕЙКИНА® В ЛЕЧЕНИИ ГНОЙНО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Гинекологические гнойно-воспалительные заболевания, включающие гнойно-септические заболевания гениталий и послеродовые инфекционные заболевания, характеризуются большой значимостью и актуальностью, так как могут приводить к потере специфических функций женского организма, к инвалидизации больных, а также к летальному исходу. На долю осложнённых форм гнойно-септических заболеваний гениталий приходится около 5-7%, частота послеродовых инфекционных заболеваний варьирует в пределах 2%-10%. В последнее десятилетие во всем мире отмечают рост послеродовых инфекций. Септические осложнения в послеродовом периоде, как причина материнской смертности, продолжают держать печальное лидерство, деля его с акушерскими кровотечениями. Послеродовый эндометрит является одной из наиболее распространённых форм гнойно-воспалительных заболеваний, тяжёлые осложнения которого являются причиной материнской смертности.

Несмотря на все достижения клинической фармакологии и оперативной гинекологии, лечение гнойных воспалительных заболеваний органов малого таза остается одной из актуальных проблем современной медицины. Установленная в последние десятилетия патогенетическая структура септического процесса позволила выявить роль компонентов системного воспалительного ответа и определить ведущую роль дисфункции иммунной системы [17]. 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 связано также и с патологическим течением беременности. Наблюдаемые критические состояния в акушерстве могут быть обусловлены острой массивной кровопотерей, тяжёлыми осложнёнными формами гестозов, гнойно-септическими осложнениями. Эти состояния сопровождаются эндогенной интоксикацией, полиорганной недостаточностью и вторичным иммунодефицитом [55, 56]. Всё это

является обоснованием для применения иммуннокорректирующей терапии в комплексном лечении гинекологических больных.

В акушерско-гинекологической практике Ронколейкин® применяется в комплексной терапии гнойных послеродовых заболеваний [1, 8, 69], для лечения гинекологического сепсиса [53, 54, 59], гнойно-воспалительных заболеваний придатков матки [39, 40, 57].

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 в/в 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 [8, 70].

В последующем для лечения родильниц с эндометритом Ронколейкин® использовали в **Читинской государственной медицинской академии** (г. Чита), **Педиатрической медицинской академии** (Санкт-Петербург) [1] и в **Пензенском институте усовершенствования врачей МЗ РФ** (г. Пенза) [58]. Во всех случаях уже через сутки улучшалось состояние и самочувствие пациенток, снижались симптомы интоксикации. 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.

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 **Русским центром перинатологии, акушерства и гинекологии** (Москва). Было обследовано 111 реанимационных больных акушерского профиля, у которых в 91% случаев регистрировался эндотоксикоз тяжёлой и крайне тяжёлой

степени выраженности, которому сопутствовала глубокая 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 ИЛ-2 активированными лимфоцитами в дозе 100 ЕД в мл. В результате проведённого исследования продемонстрирован протективный эффект рИЛ-2 в отношении активационно-индуцированной гибели Т-лимфоцитов. Применение Ронколейкина® в составе ЭИТ способствует коррекции иммунных нарушений и профилактики 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% [53, 54].

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 [59]. В исследовании 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 тяжелым клиническим течением SIRS/ПОН (SIRS - синдром системного воспалительного ответа; ПОН - полиорганная недостаточность), проявляющемся увеличением среднего балла по шкалам APACHE и SOFA [APACHE — шкала оценки тяжести состояния больных; SOFA — шкала оценки недостаточности функции органов при сепсисе] ($16,4 \pm 0,8$ и $9,5 \pm 0,9$ баллов соответственно), 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, сниже-

ние содержания Т-клеток, выраженный дефицит HLA-DR+моноцитов ($23,3\pm 4,4$), а также угнетение митоген-стимулированной пролиферации Т-клеток (19546 ± 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), в то время как 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 сопровождалась регрессом клинических признаков критического состояния в течение 3-7 суток.

ПРИМЕНЕНИЕ РОНКОЛЕЙКИНА® В ЛЕЧЕНИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ, ПЕРЕДАВАЕМЫХ ПОЛОВЫМ ПУТЁМ

Повсеместная распространённость заболеваний, передаваемых половым путём (ЗППП), их воздействие на рождаемость, здоровье беременных женщин, новорожденных и детей раннего возраста указывает на огромную значимость проблемы лечения этих заболеваний и разработки новых методов терапии. 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, вызывающих 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) [10].

Защита макроорганизма от любого инфекционного агента основывается на естественных и специфических факторах иммунитета [68]. Данные многочисленных исследований указывают, что состояние клеточного иммунитета определяет успешность борьбы макроорганизма со многими инфекциями, передаваемые 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 среди вирусных инфекций, передаваемых половым путём, наиболее распространёнными являются генитальный герпес (ГГ) и папилломавирусная инфекция (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 [51]. 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.

Папилломатоз

Папилломавирусная инфекция является причиной инфекционных заболеваний кожи и слизистых оболочек и характеризуется широким распространением, высокой контагиозностью, хроническим рецидивирующим течением, а также многообразием клинических проявлений. 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 за-

ражѐнной клетке вирус существует в двух формах — эписомальной (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 распространѐнной 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 неопределенное время находиться в латентном состоянии. При этом вирус находится в глубине кожи и слизистых, но на поверхность не выделяется. 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.

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 чѐткой 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 ИЛ-2 у последних приводит к нарушению их способности активировать НК-, Т- и В-лимфоциты [51]. В ряде исследований име-

ются убедительные данные, указывающие на нарушение клеточного иммунного ответа при персистенции ВПЧ, дисбаланс цитокиновой регуляции и угнетении Th1-звена цитокинов, в частности, снижении продукции IFN- γ и IL-2 [цит. по 49].

В настоящее время не существует единой этиотропной терапии и практически отсутствует системное лечение пациентов с ПВИ. Установлено, что лечение больных с манифестными формами ПВИ должно быть комплексным и включать не только различные методы деструкции образований, но и назначение иммунотропных препаратов [20, 38, 49].

Возможности ИЛ-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 [51]. Превалирующее значение клеточного иммунитета как в персистенции ПВИ, так и в спонтанном регрессе поражений делает вполне обоснованным применение Ронколейкина[®] — рекомбинантного интерлейкина-2 человека.

Клинические исследования эффективности и переносимости терапии Ронколейкином[®] патологии шейки матки, обусловленной ПВИ, проведены в Перми, Краснодаре, Витебске и Санкт-Петербурге. Иммунотерапию Ронколейкином[®] проводили в сочетании с традиционными методами эксцизии или деструкции папилломатозных (кондиломатозных) образований.

Локальное введение Ронколейкина[®] в качестве монотерапии применяли в **Пермской государственной медицинской академии** (на базе МЧС №9 г. Перми) для лечения 17 пациенток с эктопией шейки матки в сочетании с ПВИ. Препарат вводили в дозе 0,5 мг в две близлежащие точки 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 [37].

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 [33]. Всем

больным назначали Виферон®-3 ректально, дополнительно пациенты I группы (31 человек) получали локально Ронколейкин®, а пациенты II группы (32 человека) — препарат плацебо. Ронколейкин® вводили под слизистую шейки матки в две точки в дозе 0,25 мг, предварительно разведённого в 0,5 мл 0,9% раствора NaCl, на 4, 6, 8 день применения виферона. CO₂ лазеродеструкцию выполняли после завершения курса иммунотерапии на 7-9 день менструального цикла.

Контрольное клинико-лабораторное обследование через месяц после проведённой 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 [33].

Сравнительный анализ уровня цитокинов в крови и во влагалищной жидкости, проведённый на 5-7 день после лечения, показал достоверные отличия у пациентов I и II групп. В I группе выявлено достоверное увеличение содержания IL-1β, IL-2 в крови и IL-1β, IL-2, TNFα 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) введений Ронколейкина® 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® 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®: 0,5 мг вводили в 2 точки под плоскую кондилому шейки матки и одновременно 0,5 мг — подкожно в верхнюю треть внутренней поверхности бё-

дер. Оценка эффективности, проведённая через 1 и 6 месяцев после курса указанной терапии, показала клиническое излечение у 100% женщин [67].

Эффективность иммунотерапии Ронколейкином® в составе комбинированного лечения ПВИ было оценено Д.М. Семёновым, С.Н. Занько, Т.И. Дмитраченко в рандомизированном клиническом исследовании в **Витебском государственном медицинском университете** (г. Витебск, Беларусь) [49]. 95 женщин с субклиническими формами ПВИ и цервикальной интраэпителиальной неоплазией (CIN I-III) были разделены слепым методом на 2 группы. В 1-ой группе (n=54) применяли комбинированное лечение: терапию Ронколейкином® начинали за 7-10 дней до деструкции очагов, препарат вводили подкожно по 0,5 мг через 2-3 дня, курс иммунотерапии включал 5 инъекций. Во 2-ой контрольной группе (n=41), производили только локальную деструкцию очагов. Результаты лечения оценивали через 6-8 недель. Полученные данные показали, что эффективность лечения с применением Ронколейкина® была статистически значимо выше. Клиническое выздоровление и элиминация ВПЧ в 1-ой группе произошло у 45 пациенток из 54, что составило 83,3%. В то же время при проведении только деструкции (2-ая 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% [49]. Таким образом, корректная иммунотерапия способствует полной элиминации ВПЧ, что исключает возможность рецидивов.

Авторами произведён расчёт экономической эффективности терапии Ронколейкином® различных вариантов течения ПВИ. Оценку проводили в сравнении с экономической эффективностью по профилактике ПВИ при вакцинации квадριвалентной вакциной гардасил (при расчёте на 1000 вакцинированных). Показано, что при включении Ронколейкина® в комплексную терапию ПВИ можно ожидать экономию в 15 раз большую в случае латентной ПВИ и в 2 раза большую — при субклинических формах ПВИ и CIN [49].

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 также возросла [5].

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 ганглиях 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 виде циклической эписомы, в формировании которой участвуют гистоны клетки.

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 [11].

Проявления ГИ носят циклический характер: вслед за фазой первичной инфекции наступают периоды латентной инфекции и реактивации. Длительность периодов латентности и выраженность кли-

нических 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 [52]. 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 хорошем 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 52]. 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. 2).

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. Ронколейкин®, в отличие от них, 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 [52].

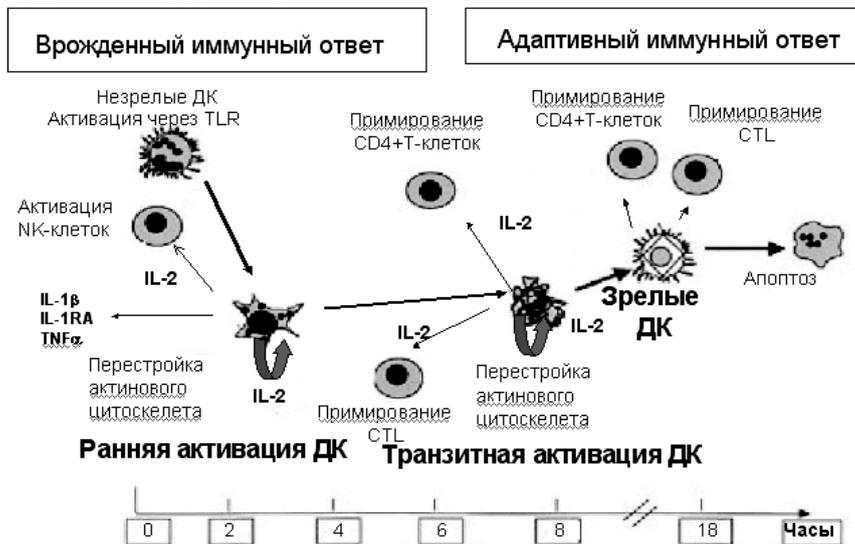


Рис. 2. Роль интерлейкина-2 в активации дендритных клеток и инициации адаптивного иммунного ответа (Н. Б. Серебряная, В. Н. Егорова, 2007).

Эффективность монотерапии Ронколейкином® при лечении больных генитальным герпесом продемонстрирована в исследовании И. В. Князькина с соавторами (Центр простатологии, Санкт-Петербург) [14]. При терапии Ронколейкином® (в /в по 0,5-1 мг) наблюдали ремиссию: от 1 года — у 70,6% больных, при стандартной терапии (контрольная группа) 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. 3).

В пилотном исследовании, проведённом А. А. Мутаевым на базе МУ Клиническая инфекционная больница г. Липецк Ронколейкин® применяли в составе комплексного лечения, включающего противо-

вирусные лекарственные средства, витамины и др. препараты. Ронколейкин® вводили в/в по 0,5 мг трёхкратно через 48 часов [32]. Пациентам контрольной группы иммунотерапию не проводили. 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.



Рис. 3. Эффективность монотерапии Ронколейкином® рецидивирующего генитального герпеса (И. В. Князькин и соавт., 2003).

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, индекс симптоматики и клинический индекс снизились в 4,3 и 3,1 раза соответственно (при сравнении с традиционным лечением) [66].

Пилотное исследование по применению Ронколейкина® в составе комплексного лечения 15 больных герпесом с явлениями лейкопении и лимфопении было проведено 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 НК-клеток и CD8+ лимфоцитов. Применение интерлейкина-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. 4).

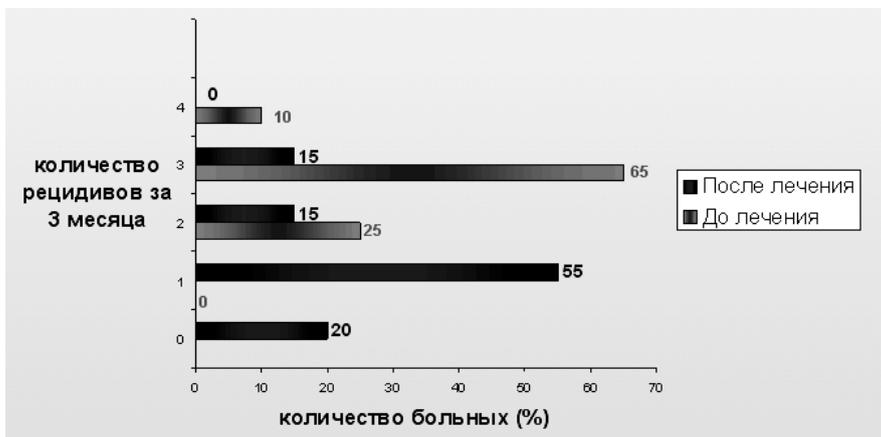


Рис. 4. Частота рецидивов генитального герпеса после терапии Ронколейкином® (Н. Б. Серебряная, В. Н. Егорова, 2007).

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. В этой ситуации использование только средств этиотропной терапии оказывается недостаточно эффективным, что создаёт условия для персистенции инфекции, диссеминации в организме, хронизации процесса, формирования осложнений. Кроме того, применение antimicrobных средств без иммунокорректирующей терапии у многих больных приводит к временному подавлению возбудителей; 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 [38].

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 [28, 46].

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 [28].

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. 5).

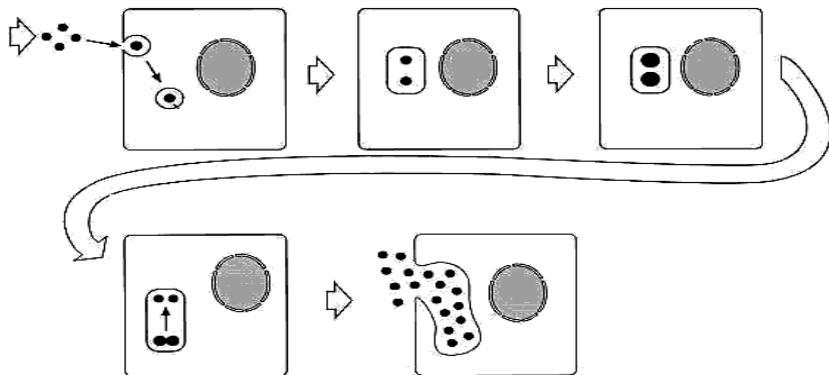


Рис. 5 Жизненный цикл развития *Chlamydia trachomatis*.

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 ближайшие к месту выхода ЭТ эпителиоциты.

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 мате-

риала, то это обуславливает обмен генетической информацией между отдельными особями хламидий в пораженной 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, γ -интерферон, продуцируемый НК-лимфоцитами и CD4+ Т-хелперами 1-го типа. Наличие γ -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 [31].

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.

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 [3]. 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) [22].

Урогенитальный микоплазмоз, уреоплазмоз

К числу наиболее распространённых инфекций мочеполовых путей у женщин принадлежит урогенитальный микоплазмоз и уроге-

нитальный уреоплазмоз. В настоящее время эти возбудители относят к условно-патогенной флоре урогенитального тракта (за исключением *M. genitalium*), и микоплазменное носительство может обнаруживаться у практически здоровых людей. Указанные особенности микоплазменных инфекций затрудняет определение их значимости в развитии заболеваний репродуктивной системы женщин.

Для урогенитальных микоплазменных инфекций характерно как острое, так и хроническое и бессимптомное течение. Уреоплазмы 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 уреоплазм 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 [13]. 79 больных, включённых в исследование, были раз-

делены на 2 группы: основную (№ 1, n=39) и контрольную (№ 2, n=40). Этиотропное лечение пациентов обеих групп включало антибиотики (20 дней), больные основной группы дополнительно получали ежедневно в течение 10 дней в /в 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) [13].

Топическое парацервикальное введение Ронколейкина® (трёхкратно по 0,25 мг с интервалом 72 часа) на фоне этиотропной терапии было применено И.О. Боровиковым и И.И. Куценко для лечения микоплазменной инфекции в **Кубанской государственной медицинской академии** (г. Краснодар) [2, 3, 23, 24]. Обследование нескольких групп больных (90 пациентов, 210 пациентов) показало, что применение Ронколейкина® способствует микробиологической санации очагов вторичной инфекции, сокращению сроков терапии и достоверному снижению частоты рецидивов заболевания при учёте через месяц после окончания терапии. Разработанная схема комплексного лечения способствует восстановлению нормальных функций местной иммунной системы слизистых урогенитальной зоны и созданию нормального биоценоза мочеполовой системы [2, 23, 24]. Клинико-микробиологическая эффективность предлагаемого лечения составила 88,9% [24] и 95,8% [2].

ВУЛЬВОВАГИНАЛЬНЫЙ КАНДИДОЗ

В настоящее время среди урогенитальных заболеваний женщин репродуктивного возраста одним из самых распространённых является вульвовагинальный кандидоз (ВВК). По данным статистики, на долю вульвовагинитов, обусловленных грибковой инфекцией, приходится от 24 до 36% в структуре инфекционных поражений вульвы и влагалища. При этом рецидивирующие формы заболевания встречаются не менее, чем у 5-10% женщин с кандидозом влагалища. Возникновение последних обусловлено изменением спектра возбудителей, неполной его эрадикацией в процессе лечения как системными, так и местными антимикотиками, а также наличием потенциального резервуара инфекции в кишечнике [45].

Иммунологическое обследование больных различных форм кандидоза выявило ведущую роль Т-лимфоцитов разных популяций в регуляции иммунного ответа. Показано, что как клиническое улучшение состояния пациентов, так и излечение от кандидоза непосредственно зависит от активности Th1 лимфоцитов [25, 50].

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 ИЛ-2 зависимые функции иммунной системы [9, 25].

Учитывая вышеизложенное, а также данные различных ЛПУ России о недостаточной эффективности этиотропной терапии урогенитального кандидоза, использование рекомбинантного ИЛ-2 (Ронколейкина®) в терапии рецидивирующих ВВК является патогенетически обоснованным.

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 ВВК как в режиме монотерапии (без применения антимикотических средств) [4], так и в сочетании с этиотропной терапией [9, 25]. Ронколейкин® применяли топически: 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 ВВК составила 92%, что включало сокращение сроков лечения, реабилитацию функционального состояния местной иммунной системы слизистой урогенитальной зоны и восстановление нормального биоценоза мочеполовой системы [4]. Если до лечения в соскобе слизистой цервикального канала женщин с ВВК 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) [4].

Эффективность комплексного лечения, включающего топическую терапию Ронколейкином® и системную антимикотическую терапию, у женщин с рецидивом ВВК ($n=34$) составила 90% [25]. 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 [9].

Под действием ИЛ-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 γ . В результате проведение терапии Ронколейкином® способствует более полной элиминации *Candida spp.* [9, 25].

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 заболеваний, связанных с нарушением пролиферации клеток эндометрия. 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. 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.
2. Боровиков И. О. Иммунологические аспекты патогенеза урогенитальных микоплазмозов у женщин и их комплексная терапия. / И. О. Боровиков // Автореф. дисс... канд. мед. наук. — Краснодар, 2000. — 16 с.
3. Боровиков И. О. Комплексное лечение урогенитальных хламидиозов и микоплазмозов у женщин. / И. О. Боровиков И. И. Куценко, Е. И. Назаренко и др. // Сборник статей «Иммунотерапия в гинекологии», с. 35-36. — СПб.: «Новая Альтернативная Полиграфия», 2007. — 64 с.
4. 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.
5. Буданов П. В. Проблемы терапии рецидивирующего генитального герпеса. / П. В. Буданов // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. — 2004. — Том 3, № 4. — С. 94-97.
6. Данилов Е. Ю. Особенности терапии микоплазменной инфекции у женщин. / Е. Ю. Данилов // Медлайн –экспресс. — 2006. — № 1 (185). — С. 32-33.
7. Егорова В. Н. Интерлейкин-2: опыт клинического применения. / В. Н. Егорова, А. М. Попович, И. В. Бабаченко — Санкт-Петербург: «Издательский дом «Новости правопорядка», 2009. — 64 с.
8. 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 // V Росс. Нац. Конгр. «Человек и лекарство». Москва, 1998. Тезисы докл. — С. 487.
9. Закиева В. А. Цитокины в терапии рецидивирующих вульвовагинальных кандидозов. / В. А. Закиева, И. И. Куценко, И. О. Боровиков и др. // Сборник статей «Иммунотерапия в гинекологии», с. 24-25. — СПб.: «Новая Альтернативная Полиграфия», 2007. — 64 с.
10. Иммунодефицитные состояния / под ред. проф. В. С. Смирнова и проф. И. С. Фрейдлин — СПб: «Фолиант», 2000. — 568 с.
11. 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.
12. Клинико-диагностические протоколы в акушерской анестезиологии-реаниматологии. *Методические рекомендации.* — Под редакцией проф. В. Н. Чернышова. — Коллектив авторов: В. Н. Чернышов, В. М. Женило, А. Д. Беляевский, И. В. Дударев, С. В. Туманян, М. Ю. Каминский, И. В. Махно. // Ростов-на-Дону: Изд-во РостГМУ, 2004. — 207 с.
13. 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.
14. 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.
15. Князькин И. В. Применение Ронколейкина в комплексной терапии хронической хламидийной уrogenитальной инфекции./И. В. Князькин, П. Н. Зезюлин, С. В. Филиппов и др. // VII Всеросс. науч. форум «Дни иммунологии в Санкт-Петербурге». СПб, 2003. Матер. симп. «Эффективность Ронколейкина (интерлейкина-2) при лечении иммунодефицитов различной этиологии». — С. 51-52.
16. 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.
17. Козлов В. К. Сепсис: этиология, иммунопатогенез, концепция современной иммунотерапии./В. К. Козлов — СПб.: диалект, 2006. — 304 с.
18. 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 // Объединённый иммунологический форум. Санкт-Петербург, 2008. Тезисы. — Российский иммунологический журнал. — 2008. — Том 2 (11), №2-3. — С. 290.
19. 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.
20. Костава М. Н. Возможности терапии папилломавирусной инфекции./М. Н. Костава, В. Н. Прилепская // Русский Медицинский журнал. — 2009. — Том 17, № 1. — с. 16.
21. 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.
22. Курманова А. М. Эффективность лечения с использованием ронколейкина при осложнённом уrogenитальном хламидиозе у женщин. / А. М. Курманова., Г. М. Курманова // VI Российский съезд врачей-инфекционистов. СПб, 2003 г. Материалы съезда. — С. 198-199.
23. Куценко И. И. Местная иммуномодулирующая терапия уrogenитального микоплазмоза у женщин./И. И. Куценко, И. О. Боровиков, В. А. Закиева и др. // Кубан. науч. мед. вестн.. — 2003. — № 1-2. — С. 94-98.
24. Куценко И. И. Комплексная терапия уrogenитального микоплазмоза у женщин./И. И. Куценко, И. О. Боровиков, В. А. Закиева, Е. И. Назаренко // Сборник статей «Иммунотерапия в гинекологии», с. 26-34. — СПб.: «Новая Альтернативная Полиграфия», 2007. — 64 с.

25. Куценко И.И. Новые подходы к комплексной терапии рецидивирующих вульвовагинальных кандидозов. /И.И. Куценко, Е.И. Назаренко, В.А. Закиева, И.О. Боровиков // Сборник статей «Иммуноterapia в гинекологии», с. 19-23. — СПб.: «Новая Альтернативная Полиграфия», 2007. — 64 с.
26. Куценко И.И. Клиническая эффективность Ронколейкина в комплексной терапии перитонеального эндометриоза./И.И. Куценко, А.Е. Хорольская, А.Г. Чобаян, Н.В. Колесникова // Объединённый иммунологический форум. Санкт-Петербург, 2008. Тезисы. — Российский иммунологический журнал. — 2008. — Том 2 (11), № 2-3. — С. 292.
27. Лобзин Ю.В. Ронколейкин®: иммуноterapia 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.
28. Лобзин Ю.В. Хламидийные инфекции (руководство для врачей)/Ю.В. Лобзин, Ю.И. Ляшенко, А.Л. Позняк — СПб: ООО «Издательство ФОЛИАНТ», 2003. — 400 с.
29. Лузум А.Е. Клиническая эффективность комплексной терапии аденомиоза с использованием ронколейкина./А.Е. Лузум, И.И. Куценко, Р.А. Ханферян // Науч. сессия, посвящ. 85-летию КГМУ. Краснодар, 2005. Материалы. — Успехи современного естествознания. — 2005. — № 10, приложение № 1. — С. 141-148.
30. 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.
31. 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.
32. Мутаев А.А. Цитокиноterapia герпеса./А.А. Мутаев, Ю.В. Богданов, И.В. Беляева, Л.В. Володина, К.М. Герман // Межрегионарная науч.-практ. конф. «Актуальные проблемы формирования здорового образа жизни и охраны здоровья населения». г. Липецк, 2003. Материалы, часть II. — С. 67-69.
33. Олина А.А. Местный иммунитет и локальная иммуноterapia эктопии шейки матки./А.А. Олина, В.М. Падруль // Журнал акушерства и женских болезней. — 2006. — Том LV, выпуск 4. — С. 71-76.
34. 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.
35. 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.

36. 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.
37. 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.
38. 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 Росздравица, 2006. — 82 с.
39. 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 докл. — С. 164.
40. Подколзина А.Л. Ронколейкин в лечении гнойных заболеваний матки и её придатков./А.Л. Подколзина, Е.С. Карашуров, В.Н. Пахомов // Медицинский академический журнал. — 2003. — Том 3, № 2. — Приложение 3. — С. 82-83.
41. 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.
42. Позняк А.Л. Распространённые формы мочеполювого хламидиоза у лиц молодого возраста: диагностика, клиника, лечение./А.Л. Позняк // Автореферат дисс... ..докт. мед. наук. — СПб, 2003. — 39 с.
43. 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.
44. Позняк А.Л. Эффективность последовательного применения Беталейкина и Ронколейкина при лечении мочеполювых хламидиозов, протекающих с системными проявлениями./А.Л. Позняк, Ю.В. Лобзин, А.С. Симбирцев, М.Н. Смирнов и др. // Научая конф. и VIII съезда итало-росс. общества по инфекционным болезням «Проблема инфекции в клинической медицине». СПб, 2002. Материалы. — С. 260-261.
45. Прилепская В.Н. Современные представления о вагинальном кандидозе./В.Н. Прилепская, Г.Р. Байрамова // Русский медицинский журнал. — 1998. -№ 6. — С. 301-308.
46. Руководство по инфекционным болезням./Под ред. В.М. Семёнова. — М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2009. — 752 с.
47. 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.

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

49. Семёнов Д. М. Папилломавирусная инфекция (клинико-патогенетические особенности, лечение, профилактика). *Учебно-методическое пособие.*/Д. М. Семёнов, С. Н. Занько, Т. И. Дмитраченко // М-во здравоохранения Респ. Беларусь, Витеб. Гос. Мед. ун-т. — Санкт-Петербург: Диалект, 2008. — 84 с.

50. Сергеев А. Ю. Иммуитет при кандидозе./А. Ю. Сергеев // Иммунопатология, аллергология и инфектология. — 1999. — № 1. — С. 91-99.

51. Серебряная Н. Б. Возможности ИЛ-2 в терапии инфекций, вызванных вирусами простого герпеса и папилломы./Н. Б. Серебряная // Росс. науч.-практ. конф. «Современные технологии в иммунологии: иммунодиагностика и иммунотерапия». Курск, 2006. Вводные лекции и тезисы докладов. — Russian J. Immunol. — 2006. — Vol. 9, suppl. 3. — P. 150.

52. 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.

53. 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.

54. Серов В. Н. Интенсивная терапия критических состояний в акушерско-гинекологической клинике с использованием эфферентных иммунокорректирующих 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.

55. 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.

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

57. 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. Зарегистрирован 27.08.2003.

58. 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.

59. 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. междисциплинарной научно-практич. конф. «Критические состояния в акушерстве и неонатологии». Петрозаводск, 2005. Материалы. — С. 294-295.
60. Хорольская А. Е. Комплексная терапия аденомиоза с использованием ронколейкина./А. Е. Хорольская // Автореферат дисс.... канд. мед. наук. — Краснодар, 2006-23 с.
61. Хорольская А. Е. Клинико-иммунологическая эффективность комплексной терапии аденомиоза с использованием Ронколейкина. / А. Е. Хорольская, И. И. Куценко, Р. А. Ханферян // Кубан. науч. мед. вестн. — 2006. — № 3-4 (84-85). — С. 112-118.
62. Хорольская А. Е. Комплексное лечение аденомиоза с применением Ронколейкина у больных, страдающих бесплодием./А. Е. Хорольская, И. И. Куценко, В. А. Хорольский // Первый междунар. конгр. по репродуктивной медицине. Москва, 2006. Материалы. — Проблемы репродукции. — 2006. — Спецвыпуск. — С. 88-89.
63. 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.
64. 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 докл. — С. 501.
65. Чобаян А. Г. Опыт применения Ронколейкина в комплексной терапии наружного генитального эндометриоза./А. Г. Чобаян, А. Е. Хорольская, И. И. Куценко // Сборник статей «Иммунотерапия в гинекологии». — С. 17-18. — СПб.: «Новая Альтернативная Полиграфия», 2007. — 64 с.
66. Шабалин А. Р. Ронколейкин и магнитно-инфракрасное-лазерное воздействие в лечении урогенитальной герпесвирусной инфекции в сочетании с уреаплазмозом. / А. Р. Шабалин, А. И. Конопля, В. П. Гаврилюк // АДАИР. — 2005. — Vol. 6, suppl. 1. — P. 257.
67. Щербань М. Р. Иммунотерапия рецидивирующих папилломатозных инфекций рекомбинантным Интерлейкином-2 (Ронколейкин)/М. Р. Щербань, С. А. Галустян // Сборник статей «Иммунотерапия в гинекологии», с. 47-48. — СПб.: «Новая Альтернативная Полиграфия», 2007. — 64 с.
68. Ярилин А. А. Иммунная система барьерных тканей в норме и патологии./А. А. Ярилин — Сборник трудов «Современные проблемы аллергологии, иммунологии и иммунофармакологии», 2001. — Том 1. — С. 261-299.
69. 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.
70. Zazerskaya I. E. Experience of using interleukin-2 (Roncoleukin®) in treatment postpartum infection diseases./I. E. Zazerskaya // Abstr. book of 5th Sci. Meeting of Europ. Soc. of chemotherapy inf. diseases. S.-Petersburg, 1997. — P. 56 (R003).

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*