

ИММУНОТЕРАПИЯ В ГИНЕКОЛОГИИ

Сборник статей

**Санкт-Петербург
2007**

ИММУНОТЕРАПИЯ В ГИНЕКОЛОГИИ

Сборник статей

**Санкт-Петербург
2007**

ПРЕДИСЛОВИЕ

Россия вступила в XXI век с большой тревогой и надеждой за состояние репродуктивного здоровья и генофонда нации в целом. Социально-экономические стрессы, неблагоприятная экологическая обстановка в мире, в том числе и в нашей стране, приводят к значительному увеличению иммунопатологических состояний человека. Последние приводят к росту заболеваемости и женщин и мужчин, снижают их репродуктивный потенциал, что проявляется ростом частоты бесплодия, осложненным течением беременности и заболеваниями новорожденных. Совершенно очевидно, что на данном этапе развития медицины особую значимость для врачей акушеров-гинекологов, урологов и неонатологов приобретают знания стремительно развивающейся иммунологии репродукции, и самое главное - их клиническая реализация.

В России, начиная с 1993 года, накоплен значительный опыт по клиническому применению препарата Ронколейкин® (rIL-2) при сепсисе, перитонитах, ожогах, иммунодефицитных состояниях после травм и ранений. Следует особо отметить, что с 2001 года клиническое изучение эффективности препарата проводится в рамках многоцентровых рандомизированных, плацебо-контролируемых исследований в Санкт-Петербурге - на кафедре военно-полевой хирургии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, в НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе, СПбГМУ им. И.П. Павлова; в г. Новосибирске - на 6 крупных клинических базах с участием Института клинической иммунологии СО РАМН.

В США и странах Западной Европы опыт применения rIL-2 ограничивается только онкологическими заболеваниями и ВИЧ инфекцией.

За последние годы результаты клинико-иммунологических исследований в нашей стране позволили патогенетически обосновать применение Ронколейкина при лечении пациентов со следующей нозологией: диабетическая стопа, пневмония, бронхиальная астма, язвенная болезнь, пиелонефрит, атопический дерматит, ВИЧ-инфекция, псевдотуберкулез, прогрессирующий туберкулез, хронический бруцеллез, почечноклеточный рак, рак мочевого пузыря, меланома, рассеянный склероз и при ряде других заболеваний.

Представленный сборник статей, специально приуроченный ко 2-й Всероссийской конференции «Иммунология репродукции: теоретические и клинические аспекты» (Сочи -2007), в полной мере соответствует требованиям форума. В нем отражены новые данные о применении оте-

чественного рекомбинантного интерлейкина-2 в формате иммунологии репродукции. Следует отметить, что за короткий промежуток времени, после проведения 1-й Всероссийской конференции по иммунологии репродукции (Иваново-2005), заметно увеличилось количество работ по применению Ронколейкина в репродуктологии.

В первую очередь это касается применения Ронколейкина у женщин репродуктивного возраста, страдающих эндометриозной болезнью и бесплодием. В этой связи хочется вспомнить пионеров изучения иммунного статуса, обоснования и назначения иммуностимулирующих препаратов при этой патологии – профессоров В.П. Баскакова, а также Н.В. Старцеву, Л.Я. Супрун и др.

Несомненный интерес вызывают статьи по лечению урогенитальных инфекций с применением Ронколейкина. Импонируют также предложенные новые формы введения препарата – в полость матки, парацервикально.

Большинство статей, представленных в сборнике, являются совместным трудом клиницистов и иммунологов, что повышает их научно-практическую значимость для представителей обеих специальностей.

Практическая направленность статей этого сборника и их клиническое воплощение, совершенно очевидно, являются одним из реальных резервов решения проблем иммунологии репродукции.

**Профессор кафедры акушерства и гинекологии
им. академика А.Я. Крассовского
Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова
главный специалист НИЛ репродуктологии**



Г.В. Долгов

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ АДЕНОМИОЗА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ РОНКОЛЕЙКИНА

А.Е. Лузум, И.И. Куценко, Р.А. Ханферян

Кубанский государственный медицинский университет, кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии, Краснодар

Материалы научной сессии, посвященной 85-летию КГМУ, Краснодар, 2005.

Журнал «Успехи современного естествознания», приложение № 10, 2005, с.141-148.

В современной литературе достаточно широко представлена информация об этиологии, патогенезе, клинике, диагностике и методах лечения аденомиоза [Л.В. Адамян, В.И. Кулаков, В.П. Баскаков и др.]. Наличие большого количества распространенных форм, высокая частота рецидивов, нарушение репродуктивной функции, значительное количество оперативных вмешательств, терапия этого заболевания, по-прежнему, представляет сложную и далеко не решенную проблему [9], что заставляет искать новые подходы к лечению данного заболевания.

Современные принципы лечения генитального эндометриоза основаны на представлении об этом заболевании как гормонозависимом, развивающемся на фоне нарушенного иммунного гомеостаза. Спорные вопросы патогенеза аденомиоза делают возможным равноправное существование различных клинических подходов к выбору лечебного воздействия [3]. Несмотря на значительный прогресс в диагностике заболевания на всех этапах его развития, вопросы лечения аденомиоза представляют одну из важнейших проблем современной гинекологии, особенно учитывая тот факт, что заболевание поражает женщин молодого возраста, заинтересованных не только в менструальной, но и в генеративной функции, нарушениями которой страдает, по крайней мере, каждая вторая пациентка репродуктивного возраста [3, 5]. Таким образом, восстановление способности к зачатию является наиболее ярким свидетельством положительного эффекта, достигнутого в процессе лечебного воздействия [1,7].

Общепринятое комплексное лечение предусматривает воздействия, направленные на ликвидацию жалоб, коррекцию нарушений гормональной, иммунной и антиоксидантной систем, осуществление коррекции морфобиохимических изменений (нарушений микроциркуляции в миометрии, тканевой гипоксии, отека стромы миометрия, дестабилиза-

ции клеточных мембран, сопровождающихся нарушением внутрикоммуникативных взаимоотношений в системе кровь-ткань матки), а также лечение сопутствующих генитальных и экстрагенитальных заболеваний. В связи с этим в терапии больных аденомиозом ведущая роль принадлежит системному подходу, охватывающему многообразие факторов, способствующих развитию заболевания [3].

Основным направлением консервативной терапии больных аденомиозом является восстановление нарушенного гормонального и иммунного статуса [2]. Целью гормонотерапии является либо угнетение активности гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы, либо развитие атрофических изменений в гетеротопических очагах [9]. Существуют разнообразные схемы и способы введения гормональных препаратов. При этом в любом случае следует понимать, что ни один препарат не ликвидирует морфологический субстрат заболевания, а лишь оказывает опосредованное влияние на него, обуславливая симптоматический и клинический эффекты [1]. То есть гормональная терапия только подавляет заболевание, не предотвращая ее повторных проявлений [14]. Одним из предполагаемых механизмов, объясняющих имплантацию и прогрессивную пролиферацию эктопического эндометрия, является иммунная дисрегуляция [12, 14]. Исходя из известных дисфункций иммунной системы, многие исследователи в комплексной терапии аденомиоза использовали разнообразные иммуномодуляторы, в том числе Т-активин, тималин, левамизол, иммунофан, интерфероны и интерферогены [1,5], но эта терапия до настоящего времени была сугубо эмпирической. В последние годы в онкологической и терапевтической практике и при лечении заболеваний, сопровождающихся дисфункциональными нарушениями иммунной системы, начали применять цитокиновую и антицитокиновую иммуномодулирующую терапию. Особый интерес представляет применение генно-инженерного препарата интерлейкина-2 (IL-2) - Ронколейкина (ООО «Биотех», Санкт-Петербург), обладающего плеiotропной активностью в отношении различных клеток иммунной системы [7].

Целью нашей работы явилось изучение клинической эффективности комплексной терапии с использованием ронколейкина при лечении аденомиоза.

Материалы и методы исследования

Под наблюдением находились 88 больных в возрасте от 19 до 45 лет, страдающих аденомиозом I и II степени распространения. Диагноз был установлен при комплексном клинико-лабораторном обследовании, с использованием современных методов, в том числе гистероскопии и раздельного выскабливания матки с патоморфологическим исследованием материала, ультразвукового и доплерометрического исследования по трансвагинальной методике в динамике менструального цикла.

Все пациентки были разделены на две группы: I группа – больные аденомиозом, получавшие традиционную комплексную гормональную терапию, II группа (основная) – больные аденомиозом, в дополнение к традиционной терапии получавшие Ронколейкин. Включение больных в ту или иную группу проводилось методом случайной выборки и по основным параметрам (возрасту, наступлению менархе, гинекологическому и соматическому анамнезу, длительности течения данного заболевания) достоверных различий в группах выявлено не было.

Основными жалобами больных на момент поступления в стационар были: мено- и метроррагии, кровомазания до и после менструации, тазовая боль в течение менструального цикла, альгодисменорея, диспареуния, бесплодие, нарушения психоэмоциональной сферы. При гинекологическом осмотре у всех больных форма матки приближалась к шаровидной, консистенция - плотная. Размеры матки варьировали в динамике менструального цикла (от нормальных до соответствующих 8 неделям беременности), при пальпации отмечалась болезненность матки различной степени выраженности. Гистероскопическими критериями аденомиоза явились изменение рельефа (хребты, разволокнения, крипты), темно-синюшные «глазки», ригидность стенки матки. Ультразвуковая картина выражалась в ассиметричном утолщении стенок матки, неоднородности миометрия с гипо- и анэхогенными структурами круглой и овальной формы в области базального слоя эндометрия, «ячеистости» структуры миометрия, наличии в миометрии зон повышенной эхогенности, дающих линейные акустические тени, неравномерности толщины, зазубренности базального слоя эндометрия. Допплерометрическое исследование кровотока с оценкой его типа и определением индекса резистентности проводилось в маточных артериях, а также в эндометриодных гетеротопиях. Результаты исследований обработаны методом определения критерия Фишера (F) для оценки непараметрических показателей групп малых выборок.

Всем пациенткам комплекс традиционной терапии начинали с 1 дня следующей менструации (от даты проведения гистероскопии и отдельного выскабливания матки) после получения результатов патоморфологического исследования материала. Гормональная терапия проводилась неместраном (5 мг еженедельно с кратностью приема 2 раза в неделю) в непрерывном режиме в течение 6 месяцев. В комплекс традиционной терапии для коррекции микроциркуляторных нарушений также входили дезагреганты (трентал, курантил), седативные растительные средства (настойка валерианы, ново-пассит, персен) и психотерапия; для нормализации процессов возбуждения и торможения в центральной нервной системе, повышении умственной работоспособности, антистрессорного эффекта применяли глицин. В комплексное лечение обязательно включали поливитамины с микроэлементами. По показаниям для профилактики и лечения асептического реактивного воспаления в гетеротопических очагах использовали нестероидные противовоспалительные препараты (индометацин, диклофенак, раптен-рапид и др.), физио- и бальнеолечение (радоновые, йодобромные воды, электрофорез йода, цинка, ультразвук в импульсном режиме, постоянное магнитное поле, лазеротерапию).

Больным II группы после проведения гистероскопии с отдельным выскабливанием матки на 2, 3, 6, 9 и 11 дни назначали Ронколейкин по следующей методике: 0,25 мг Ронколейкина разводили в 2 мл 0,9% раствора NaCl, доводили объем до 50 мл с добавлением 0,5 мл 10% раствора человеческого альбумина и через полипропиленовый катетер, введенный в полость матки до уровня дна, в течение 6 часов орошали ее со свободным вытеканием жидкости через цервикальный канал. Одновременно 0,5 мг Ронколейкина, растворенного в 2 мл воды для инъекций, вводили подкожно по 0,5 мл в четыре точки передней брюшной стенки. Традиционная комплексная гормональная терапия пациенткам II группы назначалась в те же сроки, что и в I группе.

Учитывая, что при получении данных обследования систем местного и общего иммунитета у больных аденомиозом достоверных различий между I и II степенями распространения выявлено не было, при оценке эффективности применения иммуномодулирующего препарата Ронколейкина в комплексной терапии внутреннего эндометриоза деления пациенток на подгруппы по степеням распространения заболевания не производилось.

Результаты исследования

Мониторинг клинического состояния проводился в течение года после окончания лечения. В первые 6 месяцев после окончания курса терапии у всех пациенток обеих групп отмечалось уменьшение клинических проявлений аденомиоза. Через месяц после окончания курса гормональной терапии, т.е. после восстановления менструальной функции, беременность запланировали 16 пациенток I группы и 18 пациенток II группы, страдавших бесплодием, остальные женщины в течение всего периода наблюдения использовали барьерный метод контрацепции. Беременность наступила у 8 пациенток первой группы и у 17 – второй. Причем, в первые 3 месяца после основного курса лечения беременность наступила у 10 женщин II группы и только у 4 - группы сравнения, в течение последующих трех месяцев беременность наступила у 7 пациенток II группы и 4 – I группы. За последующие 6 месяцев наблюдения у оставшейся одной пациентки II группы беременность так и не наступила, а в I группе наступила у 2 женщин. В результате к концу года наблюдения жалобы на бесплодие предъявляли 8 пациенток первой группы и 1 пациентка второй. Таким образом, реализовали свое желание забеременеть 94,4% женщин основной (второй) группы и только 50% ($P < 0,01$) женщин, получавших традиционную терапию.

До начала лечения нарушения менструальной функции отмечались у всех пациенток обеих групп. В течение первых 6 месяцев после окончания лечения в I группе нормализация менструальной функции наступила у 14 (36,8%) женщин, а во II – у 19 (70,4%).

После окончания курса гормональной терапии в обеих группах отмечена выраженная положительная динамика клинического течения заболевания. Так, в обеих группах как через 6, так и через 12 месяцев полностью отсутствовали метроррагии. В то же время, степень выраженности других клинических проявлений в зависимости от метода терапии значительно отличалась. Количество больных, отмечавших после лечения наличие геморрагического синдрома, в обеих группах достоверно ($P < 0,01$) снизилось, но при этом, как по критерию «кровомазание», так и по критерию «меноррагия», эффективность лечения в основной (II) группе была достоверно ($P < 0,01$) более высокой, чем в группе сравнения.

До начала терапии болевой синдром имел место у большинства больных аденомиозом I и II групп (90,9% и 86,4% соответственно). При этом наиболее часто встречалась альгодисменорея (68,2% - 77,3%). После окончания основного курса терапии отмечена положи-

тельная динамика в течении болевого синдрома. Так, через 6 месяцев в обеих группах симптом диспареунии отсутствовал и лишь у одной пациентки контрольной группы отмечался его рецидив через 12 месяцев после завершения основного лечения. Количество пациенток, предъявлявших жалобы на наличие болевого синдрома после окончания терапии, в обеих группах достоверно снизилось ($P < 0,01$), но в то же время сравнительная эффективность лечения по критериям «тазовая боль» и «альгодисменорея» в основной группе также была достоверно ($P < 0,05$; $P < 0,01$) более высокой, чем в группе сравнения.

Описанная динамика еще более характерна для наблюдаемых почти у всех больных аденомиозом нарушений психоэмоциональной сферы. Более того, у значительного числа (45,5%) больных основной группы улучшение отмечалось еще до начала гормональной терапии на фоне курса ронколейкина.

До начала терапии нормальные размеры матки отмечались у 18,2% и 13,6% больных аденомиозом в I и II группах соответственно. При этом наиболее часто (в 41 – 45%) увеличение было небольшим, достигая всего лишь 5 недель. Через 6 месяцев после окончания основного курса терапии в обеих группах выявлено значительное улучшение ($P < 0,01$). При этом процент больных, у которых размеры матки вошли в параметры нормы, среди пациенток основной группы был на 40% больше, чем среди женщин, получавших традиционную терапию ($P < 0,05$). Следует отметить, что у больных II группы, у которых (31,8%) до лечения выявлялось значительное (до 7-8 недель) увеличение размеров матки, отмечалась достоверная положительная динамика, тогда как в группе сравнения выраженной динамики по данному показателю выявлено не было. К 12 месяцам наблюдения в обеих группах дальнейшей динамики по данному параметру не отмечалось.

До начала лечения болезненность матки при пальпации отмечалась у большинства пациенток обеих групп. После окончания курса гормональной терапии в обеих группах отмечена выраженная положительная динамика клинического проявления данного симптома. Так, в обеих группах как через 6, так и через 12 месяцев полное исчезновение боли при пальпации наблюдалось у 31,6 и 74,1% больных соответственно в I и II группах. Количество больных в контрольной группе, отмечавших боль при пальпации интенсивностью в один балл, как через 6, так и через 12 месяцев достоверной разницы по сравнению с исходным состоянием не различалось, в то время как наличие случаев данного симптома в основной группе достоверно

($P < 0,01$) снизилось. Эффективность лечения в основной (II) группе была достоверно ($P < 0,01$) более высокой, чем в группе сравнения и по критерию «болезненность матки при пальпации» в два балла. Следует отметить, что основная положительная динамика по всем исследованным критериям отмечалась в первые 6 месяцев после отмены гормональной терапии. В дальнейшем состояние либо стабилизировалось, что характерно для пациенток II группы, либо развивались рецидивы заболевания (у 4 пациенток группы, получавшей традиционную терапию).

Резюмируя, можно заключить, что комплексное лечение аденомиоза, включающее, в дополнение к традиционной антигестагенной гормональной терапии, системное и местное применение Ронколейкина, имеет высокую клиническую и морфофункциональную эффективность, заключающуюся в 1,8 раза более эффективном восстановлении менструальной функции, в 1,7 раза более частой ликвидации болевого синдрома, более эффективном и быстром (в 1,6 раза) уменьшении размеров матки, особенно при высоких степенях ее увеличения, уменьшении проявлений нарушений психоэмоциональной сферы, отсутствии рецидивов заболевания. Особо ценным является в 1,9 раза более высокая эффективность предлагаемого метода терапии в отношении наиболее достоверного критерия, отражающего функционирование репродуктивной системы женщины, - наступления желанной беременности. Все вышеперечисленное позволяет рекомендовать предлагаемый комплексный метод терапии аденомиоза с системным и местным (внутриматочным) применением Ронколейкина, предваряющим традиционное гормональное лечение, в широкую клиническую практику.

Литература:

1. Адамян Л.В., Кулаков В.И. Эндометриозы.// Руководство для врачей. М «Медицина», 1998, - 318 с.
2. Баскаков В.П. Клиника и лечение эндометриоза. // Л.,1990,- 238 с.
3. Дамиров М.М. Аденомиоз: клиника, диагностика и лечение. // М.: ООО «Бином-Пресс», 2004, - 316 с.
4. Дамиров М.М., Шабанов А.М., Слюсарь Н.Н. и др. Морфобиохимическая концепция патогенеза аденомиоза // Российский вестник акушера-гинеколога. 2002, №3, С.15-18.
5. Ищенко А.И. Иммунологические аспекты эндометриоза //Акушерство и гинекология, 1991, N3, С. 8 - 12.
6. Ищенко А.И., Кудрина Е.А. Эндометриоз: диагностика и лечение – М..2002
7. Козлов В.К., Лебедев М.В., Егорова В.Н. Дисфункции иммунной системы и принципы их коррекции Ронколейкином // Омск. науч. вестн. 2002, №18, С.79-83.
8. Пересада О.А. Клиника, диагностика и лечение эндометриоза. – Минск, 2001. – 274с.
9. Радзинский В.Е., Гус А.И., Семятов С.М., Бутарева Л.Б. Эндометриоз: учебно-методическое пособие. – М.,2001. –52с.
10. Стрижаков А.Н., Давыдов А.И. Эндометриоз: клинические и теоритические аспекты.- М.- 1995
11. Azziz R. Adenomyosis: Curret perspectives // Obstet. Gynecol. Clin. N. Amer. – 1989. – V.16, №1, P 221-235.
12. Kim J and Strawn E.Y. Adenomyosis: a frequent cause of abnormal uterine bleeding. //J. Obstet. Gynecol. –2000 – V. 95, P 23.
13. Parrott E., Buterworth M., Green A. et al. Adenomyosis – a result of disordered stromal differentiation.// Am. J. Pathool.- 2001- V.159, P 623-630.
14. Litschgi M. Endometriosis// Ther Umsch 1996, V.53, № 6, P 442-454.
15. Devlieger R.D., Hooghe T. And Timmerman D. Uterine adenomyosis in the infertily clinic // Hum. Reprod – 2003 –№ 2, P.139-147.

КОМПЛЕКСНОЕ ЛЕЧЕНИЕ АДЕНОМИОЗА С ПРИМЕНЕНИЕМ РОНКОЛЕЙКИНА У БОЛЬНЫХ, СТРАДАЮЩИХ БЕСПЛОДИЕМ

А.Е. Хорольская, И.И. Куценко, В.А. Хорольский

Кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии

Кубанская государственная медицинская университет, Краснодар.

*Журнал «Проблемы репродукции», 2006: спецвыпуск
Материалы первого международного конгресса
по репродуктивной медицине. – Москва, 2006.*

С учетом возрастающей частоты заболевания, генитальный эндометриоз становится одной из ведущих причин бесплодия [М.М. Дамиров, 2004]. Аденомиоз выявляется у 40-45% женщин с необъяснимым первичным и у 50-58% - со вторичным бесплодием [В.П. Баскаков и соавт., 2002].

Целью нашей работы было применение Ронколейкина (ООО «БИОТЕХ», Санкт-Петербург) в комплексной терапии больных аденомиозом, страдающих бесплодием.

Было проведено обследование и лечение 88 больных аденомиозом репродуктивного возраста. Диагноз был установлен при комплексном клиноко-лабораторном обследовании, с использованием дополнительных методов (гистероскопии, раздельном выскабливании матки, ультразвуковом исследовании по трансвагинальной методике в динамике менструального цикла).

Все пациентки были разделены на две группы: I группа (44 больные) – больные аденомиозом, получавшие получившие традиционную комплексную гормональную терапию, II (основная) группа (44 больных) – больные аденомиозом в дополнение к традиционному лечению получавшие Ронколейкин.

Всем пациенткам гормональная терапия проводилась неместраном (5 мг еженедельно с кратностью приема 2 раза в неделю) в непрерывном режиме в течение 6 месяцев. Дополнительно больным II группы после проведения гистероскопии с раздельным выскабливанием матки на 2, 3, 6, 9 и 11 дни назначали Ронколейкин по следующей методике: 0,25 мг Ронколейкина разводили в 2 мл 0,9% раствора NaCl, доводили объем до 50 мл с добавлением 0,5 мл 10% раствора человеческого альбумина и через полипропиленовый катетер, введенный в полость матки до уровня дна в течение 6 часов орошали ее со свободным вытеканием жидкости через цервикальный канал. Одновременно 0,5 мг Ронколейкина, растворенного в 2 мл воды для

инъекций, вводили подкожно по 0,5 мл в четыре точки. Динамическое наблюдение за пациентками с ультразвуковым контролем проводили в течение курса терапии и 12 месяцев после ее окончания.

Через месяц после окончания курса гормональной терапии - после восстановления менструальной функции - беременность запланировали 16 пациенток I группы и 18 пациенток II группы, страдавших бесплодием, остальные женщины в течение всего периода наблюдения использовали барьерный метод контрацепции.

В первые 3 месяца после окончания основного курса лечения беременность наступила у 10 женщин II группы и только у 2 – I группы, в течение последующих трех месяцев беременность наступила у 7 пациенток II группы и 4 – I группы. За последующие 6 месяцев наблюдения у одной оставшейся пациентки II группы беременность так и не наступила, а в I группе наступила у 2 женщин. В результате к концу года наблюдения после окончания лечения жалобы на бесплодие предъявляли 8 пациенток первой группы и 1 пациентка второй. В итоге, реализовали свое желание забеременеть 17 пациенток из 18 (94,4%) основной (второй) группы и только 8 пациенток – из 16 (50%) ($p < 0,01$), получавших традиционную терапию.

Таким образом, сочетанное системное и местное (внутриматочное) введение высокоактивного иммуностропного препарата рекомбинантного IL-2 – Ронколейкина - открывает новые перспективы в комплексной терапии аденомиоза и дает возможность улучшить результаты лечения, одним из показателей которого является восстановление репродуктивной функции.

ОПЫТ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ИНТЕРЛЕЙКИНА-2 (РОНКОЛЕЙКИНА) В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ НАРУЖНОГО ГЕНИТАЛЬНОГО ЭНДОМЕТРИОЗА

С.А. Сельков, Н.Л. Крамарева

Санкт-Петербургский Государственный научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта РАМН.

Медицинская иммунология, 2001: Т. 3, № 2, с. 259.

Цель исследования. Оценка эффективности иммуномодулятора интерлейкина-2 человека (Ронколейкина) в комплексной терапии наружного генитального эндометриоза.

Материалы и методы. Обследовали 23 больных наружным генитальным эндометриозом с различной степенью распространенности процесса (1-4 ст.) в репродуктивном возрасте, страдающих бесплодием. Диагноз НГЭ у всех пациенток верифицирован при лапароскопии. Во время операции очаги эндометриоза были скоагулированы, а в послеоперационном периоде с целью повышения эффективности терапии наружного генитального эндометриоза все женщины получали курс иммунокорректирующей терапии с использованием Ронюлейкина. Ронколейкин — инъекционная лекарственная форма рекомбинантного интерлейкина-2 человека. Препарат вводился в суточной дозе 500 000 МЕ внутривенно капельно в течение 4-6 часов, 3-хкратно с перерывом в 1 день.

У всех женщин оценивался иммунный статус до и после проведенного лечения по следующим показателям: интерфероновый статус, который включает общий сывороточный интерферон, определение способности лейкоцитов крови продуцировать $IFN\alpha/\beta$ и $IFN\gamma$, определение натуральной киллерной активности лимфоцитов крови (НКА). Величина показателей соотносилась к аналогичным показателям в контрольной группе.

Результаты. Полученные данные показывают выраженное снижение исследуемых иммунологических показателей у женщин с наружным генитальным эндометриозом, причем, степень снижения коррелирует со степенью распространения процесса. Комбинированное лечение НГЭ с использованием ронколейкина позволило у всех больных с НГЭ добиться достоверного увеличения натуральной киллерной активности лимфоцитов крови на 8,8% ($p < 0,05$), и достичь уровня аналогичного показателя в контрольной группе.

Продукция $IFN\alpha/\beta$ лейкоцитами после лечения увеличилась на 36%, а $IFN\gamma$ – на 240%, что также позволило добиться нормализации уровней интерферонов α/β и γ .

Выводы. Полученные данные дают основание утверждать, что комплексная терапия наружного генитального эндометриоза должна проводиться с использованием иммунокорректирующей терапии, в том числе с использованием интерлейкина-2 (ронколейкина).

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ РОНКОЛЕЙКИНА В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ НАРУЖНОГО ГЕНИТАЛЬНОГО ЭНДОМЕТРИОЗА

А.Г. Чобанян, А.Е. Хорольская, И.И. Куценко

Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар.

*Материалы II Российской конференции
«Иммунология репродукции», май 2007*

Под наблюдением находилось 27 больных наружным генитальным эндометриозом (НГЭ) в возрасте от 21 до 35 лет, у которых диагноз был установлен при лапароскопии (ЛС) и подтвержден патоморфологическим исследованием биоптата. Основными жалобами были хронические тазовые боли – у 10 больных, бесплодие – у 12, нарушение менструальной функции – у 7, диспареуния – у 14. У всех – нарушение психоэмоциональной сферы. Всем больным интраоперационно определялась степень распространения и активность процесса. При этом у 9 больных обнаружена I степень распространения, у 10 - II степень, у 6 - III степень, у 3 - IV степень. Активный эндометриоз выявлен у 21 больной (при I-IV степенях распространения), неактивный – у 6 (при I-II степенях). Спаечный процесс брюшной полости различной степени имел место у 17 больных. Лапароскопически пациенткам проводились биопсия и деструкция очагов эндометриоза (моно-, биполярной коагуляцией), при эндометриоидных кистах – цистэктомия, по показаниям - сальпингоовариолизис, адгезиолизис. После лапароскопической санации очагов НГЭ и на II сутки послеоперационного периода больным вводили ронколейкин местно (внутрибрюшинно) по 0,25 мг. Одновременно с местным и на IV сутки послеоперационного периода ронколейкин вводили системно (0,5 мг). Гормономодулирующую терапию (золадекс) 4-6 месяцев получали все пациентки с распространенным процессом (III и IV степенью) и с активными формами I и II степени распространения. Через месяц все пациентки отмечали уменьшение или исчезновение психоэмоциональных нарушений, болевого синдрома. После окончания лечения у 7 пациенток - восстановление менструальной функции. Через 4-6 месяцев от начала терапии у 8 пациенток с бесплодием наступила беременность, всем остальным через полгода проведена контрольная ЛС. При этом спаечный процесс брюшной полости выявлен лишь у 2 больных. При I - II степени распространения рецидивов эндометриоза не выявлено, комплексное лечение не устранило наличия эндометриоидных гетеротопий у 3 больных III и 3 - IV степени рас-

пространения. Таким образом, комплексная терапия НГЭ с применением ронколейкина является эффективным методом лечения, способствует наступлению беременности и является профилактикой спайкообразования.

НОВЫЕ ПОДХОДЫ К КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ РЕЦИДИВИРУЮЩИХ ВУЛЬВОВАГИНАЛЬНЫХ КАНДИДОЗОВ

И. И. Куценко, Е. И. Назаренко, В. А. Закиева, И. О. Боровиков
Кубанский государственный медицинский университет, кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии. Краснодар.

Журнал «Врач и аптека XXI век», № 2 2006г., с. 24-25

Проблема вульвовагинального (урогенитального) кандидоза (ВВК) в настоящее время является одной из важнейших в акушерстве и гинекологии. Широкая распространенность заболевания (по данным различных исследователей от 20 до 80 % женщин), разнообразные варианты грибов рода *Candida*, индуцирование развития хронических воспалительных процессов во влагалище, часто с нарушением микробных ассоциаций и присоединением патогенной микрофлоры, устойчивость ВВК к терапии и длительное течение заставляют многих исследователей обращать внимание на причины, приводящие к развитию кандидной инфекции и обуславливающие ее существование (2, 4).

Следует также отметить, что хронизация вагинального кандидоза развивается на фоне различного происхождения вторичных системных или чаще местных дисфункций иммунной системы (1, 2, 9). Механизмы резистентности и саногенеза при данной инфекции изучены недостаточно (5).

В последнее время значительное внимание уделяется изучению местных, локальных подсистем иммунитета, в частности иммунитету слизистых (11). Но все же, к настоящему времени имеется выраженный дефицит и разноречивость информации о функционировании и регуляции местной иммунной системы слизистых мочепоолового тракта в условиях нормы и патологии, ее участия и роли в механизмах резистентности, длительной бессимптомной персистенции возбудителя, активации инфекционного процесса, саногенеза, повреждения и репарации тканей.

Клиническая эффективность лечения уrogenитальных кандидозов (особенно рецидивирующих) с применением современных этиотропных препаратов, с учетом чувствительности возбудителя составляет по официальным литературным данным 65-80% (3, 7), что послужило основанием для широкого применения неспецифических иммуномодуляторов (1, 11, 13). Включение в комплекс лечебных мероприятий иммунопрепаратов несколько повысило эффективность терапии, однако не решило проблемы полностью (5, 8, 10, 14). Это связано с от-

сутствием принципов дифференцированного направленного назначения иммуномодуляторов, подбор которых проводится, в основном, эмпирически, а также ограниченностью представлений о реакции местных иммунных механизмов слизистых мочеполовой системы на эти воздействия.

В данной работе мы поставили перед собой цель изучить роли нарушений местного иммунитета в иммунопатогенезе рецидивирующих вульвовагинальных кандидозов у женщин, разработать адекватную, этиопатогенетически обоснованную терапию вульвовагинальных кандидозов и определить ее клиническую и иммунологическую эффективность.

Нами обследовано 60 женщин, из них: 26 – контрольная группа условно здоровых женщин (I группа) и 34 женщины с рецидивом вульвовагинального кандидоза, получившие предлагаемую комплексную (этиотропная + иммуномодулирующая) терапию (II группа). Вульвовагинальный кандидоз диагностировался на основании клиники и микробиологического (цитологического и культурального) исследования. У 32 женщин (94,1%), больных вагинальным кандидозом, при применении данного исследования обнаружен дрожжевой грибок рода *Candida albicans*, у двух женщин – *Candida tropicalis* и *Candida glabrata* (5,9%).

Проводилось исследование популяционного и субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови, цитохимические исследования макрофагов слизистой уретры и цервикального канала, а также определяли концентрацию цитокинов (IL-1 β , IL-6, IFN γ , TNF α) в сыворотке крови и в цервикальной слизи.

Больные рецидивирующим ВВК до обращения к нам получали традиционную терапию, включающую применение современных местных и пероральных антимикотиков в терапевтических дозировках с различными иммуномодуляторами (интерфероны и интерфероногены).

Проведенные исследования показали, что при традиционной терапии с использованием препаратов интерферона и интерфероногенов реакции местной иммунной системы слизистой, тестированные по концентрации цитокинов в цервикальной слизи и по другим тестам, оказались недостаточными, а также, что основные дисфункциональные изменения, зарегистрированные при ВВК у женщин, заключались в снижении IL-2-зависимых ее функций. В связи с данным фактом, мы предлагаем новый комплексный, патогенетически обоснованный метод лечения рецидивов, включающий топическую иммуномодулирующую терапию препаратом интерлейкина 2 - Ронко-

лейкином (250 000 МЕ трехкратно в подслизистую область задней стенки влагалища с интервалом 72 часа) и этиотропную терапию флуконазолом по схеме 50 мг 1 раз в день в течение 7 дней.

После проведения предлагаемой нами терапии клинико-микробиологическая санация, выявленная через 1 месяц после окончания лечения, наблюдалась у 89,9% больных с имевшими место рецидивами урогенитального кандидоза. У одной пациентки, несмотря на проведенное лечение, при микробиологическом исследовании обнаружен тот же штамм кандиды, что и до лечения - *Candida glabrata*. Данный факт говорит о малой чувствительности выделенного штамма к современным антимикотикам, что и подтверждено при определении чувствительности *in vitro*.

Исследование параметров системного и местного иммунитета в условиях предлагаемой терапии проводили до начала, на следующий день после окончания курса предлагаемой терапии и через месяц после окончания курса, когда уже имелись результаты клинико-микробиологического обследования.

Показано, что при топическом введении Ронколейкина системные интерферогенные эффекты все же имели место, но были минимальными. При анализе динамики популяционного и субпопуляционного состава лимфоидных клеток слизистой цервиковагинальной зоны у больных с рецидивами ВВК в процессе предлагаемой терапии показано, что до лечения у них отмечена выраженная дисфункция иммунной системы, которая полностью нивелировалась топическим применением Ронколейкина.

Под воздействием местного применения Ронколейкина и индуцированной его введением комплексной ауто- и паракринной каскадной цитокиновой реакции произошла выраженная активация макрофагов, что нашло отражение в увеличении выявляемости детектируемых ферментов.

В условиях лечения с использованием предлагаемой терапии происходило выраженное (в 4-6 раз) увеличение концентрации основных провоспалительных цитокинов, концентрация фактора некроза опухолей (ФНО, $TNF\alpha$) при этом практически не повышалась. К месячному сроку после окончания курса предлагаемой терапии цитокиновый спектр у реконвалесцентов не отличался от нормативных показателей. Более того, концентрация провоспалительных цитокинов в этот период у реконвалесцентов после рецидива ВВК, хотя и недостоверно, но была ниже аналогичных параметров группы относительно здоровых женщин.

Из всего вышеперечисленного можно сделать следующие выводы:

1. При рецидивирующем вульвовагинальном кандидозе у женщин наблюдаются выраженные дисфункциональные изменения со стороны местной иммунной системы слизистой мочеполовой зоны.
2. При лечении вульвовагинального кандидоза с использованием традиционной терапии в значительном количестве (10-18%) отмечены рецидивы заболевания, обусловленные местной дисфункцией иммунной системы, приводящей к секвестрации живых кандид в очагах с низкой проницаемостью для антибиотиков и недостаточной активацией систем элиминации данного патогена.
3. Предложен патогенетически обоснованный комплексный метод лечения рецидивирующего ВВК у женщин, включающий топическое подслизистое введение Ронколейкина и антимикотического препарата – флуконазол. Клинико-микробиологическая эффективность лечения рецидивов ВВК предлагаемым методом составила до 90 % при сокращении сроков терапии, микробиологической санации очагов вторичной инфекции. Предложенная схема терапии способствует восстановлению нормальных функций местной иммунной системы слизистых урогенитальной зоны и созданию нормального биоценоза мочеполовой системы.

Литература:

1. Анкирская А. С., Муравьева В. В. Микробиологическая характеристика инфекции влагалища вызванной грибами рода *Candida*. // Заболевания, передаваемые половым путем. – 1998. - №2.- С. 12-14.
2. Белянин В. Л. Особенности завязывания инфекционного процесса, вызываемого *Candida albicans*. // Мед. журн. России. – 1998. - №1-2. – С.68 -70.
3. Прилепская В. Н., Байрамова Г. Р. Современные представления о вагинальном кандидозе. // Рус. мед. журнал – 1998. - №6. – С. 301 – 308.
4. Сергеев А. Ю. Иммунитет при кандидозе. // Иммунопатология, аллергология и инфектология. – 1999. - №1. – С. 91 – 99.
5. Ashman R. B., Bolitho E. M., Papadimitriou J. M. Patterns of resistance to *Candida albicans* in inbred mouse strains. // Immunol. Cell Biol. 1993 Jun 71 (Pt 3): 221-5.
6. Ashman R. B., Papadimitriou J. M. Production and function of cytokines in natural and acquired immunity to *Candida albicans* infection. // Microbiol. Rev 1995 Dec 59:4 646-72.
7. Beno D. W., Mathews H. L. Growth inhibition of *Candida albicans* by interleukin-2-induced lymph node cells. // Cell Immunol. 1990 Jun 128:1 89-100.
8. Beno D. W., Stever A. G., Mathews H. L. Growth inhibition of *Candida albicans* hyphen by CD8+ lymphocytes. // J. Immunol. 1995 May 15 154:10 5273-81.
9. Cenci E., Mencacci A., Spaccapelo R., Tonnetti L., Mosci P., Enssle K. H., Puccetti P., Romani L., Bistoni F. T helper cell type 1 (Th1)- and Th2-like responses are present in mice with gastric candidiasis but protective immunity is associated with Th1 development. // J. Infect Dis. 1995 May 1 71:5 1279-88.
10. Colon M. D., Toledo N., Valiente C. L., Rodriguez N., Yano N., Mathews H., Yamamura Y. Antifungal and cytokine producing activities of CD8 + T lymphocytes from HIV-1 infected individuals. // Bol. Asoc. Med P R 1998 Jan. - Mar 90:1-3 21-6.
11. Gulay Z., Imir T. Anti-candidial activity of natural killer (NK) and lymphokine activated killer (LAK) lymphocytes in vitro. // Immunobiology. 1996 Jul. 195:2 220-30.
12. Hisatsune T., Nishijima K., Minai Y., Kohyama M., Kaminogawa S. Autoreactive CD8+ T cell clones producing immune suppressive lymphokines IL-10 and interferon. // Cell. Immunol. 1994. 154:181-192.
13. Klebanoff S. J. Antimicrobial mechanisms in neutrophilic polymorphonuclear leucocytes. // Semin. Hematol., 1995, N 12.
14. Kretschmar M, Jung C, Fontagnier E, Quade B, Nichterlein T, Hof H. Activated CD8+ T cells are involved in elimination of *Candida albicans* from the livers of mice. // Mycoses 1997 Jan-Feb 40:1-241-6.

ЦИТОКИНЫ В ТЕРАПИИ РЕЦИДИВИРУЮЩИХ ВУЛЬВОВАГИНАЛЬНЫХ КАНДИДОЗОВ

**В.А. Закиева, И.И. Куценко, И.О. Боровиков, Е.И. Назаренко,
Л.А. Холина**

Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар.

*Материалы II Российской конференции
«Иммунология репродукции», май 2007*

Цель: повышение эффективности лечения рецидивирующего вульвовагинального кандидоза (РВВК) путем разработки нового комплекса терапии с сочетанием системной антимикотической и топической иммуностропной терапии.

Материалы и методы: 230 женщин – 200 больных РВВК и 30 условно здоровых (иммунологический контроль). Проведено цитохимическое исследование макрофагов слизистой цервикального канала - кислая фосфатаза (КФ), миелопероксидаза (МПО) и неспецифическая эстераза (НЭ). Исследованы иммуноглобулины основных классов, фагоцитарная активность нейтрофильных лейкоцитов периферической крови, цитокины (IL-1 β , IL-8, TNF α , IFN γ , IL-4, IL-10) в сыворотке крови и в цервикальной слизи. Все больные РВВК были разделены на 2 группы: I группа (130 больных) – получали традиционную комплексную антимикотическую терапию итраконазолом; II (основная) группа (70 больных) – в комплексное лечение включена топическая терапия Ронколейкином.

Результаты: 1). При изучении системного иммунитета выявлено, что у больных РВВК отмечается эозинофилия, снижение концентрации CD25⁺ и CD4⁺, соотношения CD4⁺/CD8⁺, увеличение количества HLA-DR⁺ и концентрации IgE, снижение АПП, микробицидной активности нейтрофильных лейкоцитов, увеличение процента формазанпозитивных клеток в спонтанном NBT-тесте со снижением коэффициента стимуляции. 2). Основные изменения при РВВК происходят в системе местного иммунитета: снижение активности МПО и минимально повышенной активности КФ и НЭ, при не отличающихся от контроля концентрациях основных цитокинов в цервикавагинальной слизи. 3). Клиническая эффективность предлагаемого метода терапии РВВК была более высокой: на месячном сроке соответственно 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. 4). Ронколейкин индуцирует активацию иммунитета с повышением микробицидной активности нейтрофильных лейкоцитов,

нормализацией NBT-теста, увеличением количества CD4+, CD16+CD56+, CD25+, HLA-DR+ и соотношения CD4+/CD8+, снижением концентрации IgE, выраженным повышением концентраций IL-1 β , IL-8, IFN γ и активности МПО, КФ и НЭ, что обуславливает более полноценную элиминацию *Candida spp.*

КОМПЛЕКСНАЯ ТЕРАПИЯ УРОГЕНИТАЛЬНОГО МИКОПЛАЗМОЗА У ЖЕНЩИН

И.И. Куценко, И.О. Боровиков, В.А. Закиева, Е.И. Назаренко

Кубанская государственная медицинская академия, кафедра акушерства и гинекологии педиатрического и стоматологического факультетов.

*Материалы научно-практической конференции
«Актуальные проблемы охраны здоровья матери и ребенка»,
Краснодар – Анапа, 16-17 октября 2003 г., с. 264.*

Урогенитальный микоплазмоз (УГМ) относится к наиболее распространенным заболеваниям мочеполового тракта у женщин репродуктивного возраста (1, 3, 9), приводящим к самым разнообразным поражениям, начиная от бессимптомного носительства до развития уретритов, циститов, вульвовагинитов, бартолинитов, эндоцервицитов с последующими осложнениями в виде микоплазменных эндометритов, сальпингитов, оофоритов (4, 6), развитием нарушений менструальной функции и вторичного бесплодия, несомненна роль урогенитальных микоплазм в развитии синдрома Рейтера и реактивных артритов (2).

Клиническая эффективность лечения урогенитальных микоплазмозов с применением современных этиотропных препаратов с учетом чувствительности возбудителя составляет по официальным литературным данным 65-80% (3, 7), что послужило основанием для широкого применения неспецифических иммуномодуляторов (1, 11, 13). Включение в комплекс лечебных мероприятий иммунопрепаратов несколько повысило эффективность терапии, однако не решило проблемы полностью. Это связано с отсутствием принципов дифференцированного направленного назначения иммуномодуляторов, подбор которых проводится, в основном, эмпирически, а также ограниченностью представлений о реакции местных иммунных механизмов слизистых мочеполовой системы на эти воздействия.

Цель работы. Разработать адекватную, патогенетически и этиологически обоснованную терапию и определить ее клиническую и иммунологическую эффективность.

Методы исследования: было обследовано 90 человек. Из них: 75 больных – женщины с микоплазменной инфекцией и 15 человек – контрольная группа. Все пациенты (90) были разделены на 4 группы: I группа – контроль; II группа - 24 женщины, больные свежими формами УГМ (давность заболевания до 2 месяцев), получившие традиционную терапию; III группа - 51 женщины, боль-

ные хроническими формами УГМ (давность заболевания свыше 2 месяцев), получившие традиционную терапию; IV группа – 9 женщин с рецидивами заболевания после традиционной терапии, получившие предлагаемую терапию.

U.i и M.h определялись: 1) Культуральным методом. 2) Методом иммунофлуоресценции (РИФ). 3) Методом ПЦР. M.g. определялась только в ПЦР. За положительный результат выявления M.g. считали результат, двукратно подтверждённый в ПЦР и не подтверждённый другими методами диагностики, при наличии соответствующей клиники.

Исследование популяционного и субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови проводилось методом непрямой иммунофлуоресценции с использованием МКА Caltag Laboratories (USA). Для исследования местного иммунитета была разработана методика выделения и специфической идентификации иммунокомпетентных клеток с использованием вышеуказанных МКА. Цитохимические исследования макрофагов слизистой уретры и цервикального канала проводили с целью определения их активации в условиях патологического процесса и воздействия иммуномодуляторов. Получение и подготовку цервико-вагинальной слизи для исследования клеточного и цитокинового спектра производили методом, разработанным автором. Концентрацию цитокинов (IL-1 β , IL-6, IFN γ , TNF α) в сыворотке крови и в слизи определяли твердофазным иммуноферментным методом с использованием наборов по прилагаемым методикам (Caltag Laboratories, USA).

Больные со свежим и хроническим УГМ получали современную традиционную комплексную терапию, включающую применение современного антибактериального препарата, к которому чувствительны большинство штаммов микоплазм – антибиотик макролидного ряда (кларитромицин) – «Фромилид» в терапевтических дозировках (250 мг 2 раза в день) в течение 7 дней. В качестве иммуномодулятора использовали рекомендованный большинством исследователей интерферон – Неовир. Этиотропную терапию начинали в день второго введения иммуномодулятора.

В процессе терапии с применением системного индуктора интерферона Неовира отмечено, что, хотя на его фоне и наблюдался некоторый прирост концентраций цитокинов по сравнению с исходными значениями, но полученные результаты чаще всего были не достоверными даже при анализе динамики IFN γ . Единственный достоверный факт ($P < 0,05$) – это увеличение почти в два раза по срав-

нению с исходными концентрациями IL-1 β у больных со свежим процессом. С нашей точки зрения данный факт, вероятнее всего, не зависел от воздействия иммуномодулятора, т. к. местный синтез интерферонов изменялся не значительно, а был обусловлен тем, что при свежем процессе местные концентрации патогена являются весьма высокими и в условиях интенсивной антибактериальной терапии бактерицидными концентрациями препаратов возможно повышение антигенемии за счет погибших микоплазм с последующим их эффективным фагоцитозом макрофагами и, как следствие, синтезом последними IL-1 β .

Через один месяц после окончания терапии концентрации исследованных цитокинов достоверно снижались ($P < 0,01$), отражая динамику инфекционного процесса, но в сплошной выборке по группам никогда не достигали значений здоровых женщин. Данный факт, вероятно, обусловлен наличием в группах пациентов с рецидивами заболевания.

После проведенного лечения и микробиологического контроля излеченности через один месяц после окончания терапии наличие микоплазм обнаружено у 9 (12%) пациентов из двух групп (2 женщин второй и 7 – третьей группы).

Руководствуясь тем, что при системной терапии Неовиром реакции местной иммунной системы слизистой, тестированные по концентрации цитокинов в цервикальной слизи и по другим тестам, оказались недостаточными, а также тем, что основные дисфункциональные изменения, зарегистрированные при УГМ у женщин, были локализованы в местной иммунной системе слизистой цервиковагинальной зоны и заключались в снижении IL-2-зависимых ее функций, мы предлагаем новый комплексный, патогенетически обоснованный метод лечения рецидивов, включающий топическую иммуномодулирующую терапию препаратом интерлейкина 2 - Ронколейкином (250 000 МЕ трехкратно в парацервикальную область с интервалом 72 часа) и этиотропную антибактериальную терапию кларитромицином («Фромилид»[®]) по схеме дополнительной 7-ми дневной пульс-терапии.

После проведения предлагаемой нами терапии клинико-микробиологическая санация, выявленная через 1 месяц после окончания лечения, наблюдалась у 88,9% больных с имевшими место рецидивами урогенитального микоплазмоза. У одной пациентки, несмотря на проведенное лечение, при микробиологическом исследовании обнаружен тот же штамм микоплазм, что и до

лечения – U. и. Данный факт может говорить либо о неудаче терапии, либо о реинфекции.

Исследование параметров системного и местного иммунитета в условиях предлагаемой терапии проводили до начала, на следующий день после окончания курса предлагаемой терапии и через месяц после окончания курса, когда уже имелись результаты клинико-микробиологического обследования.

Выявлено, что концентрация IFN γ в сыворотке крови больных женщин не отличается от контрольных значений и, более того, находится на еще более низком уровне, чем до первого курса терапии. После окончания курса предлагаемой терапии концентрация IFN γ увеличилась более чем в два раза в сравнении с параметрами здоровых женщин и с исходными данными, но при этом средние значения не выходили за пределы физиологической нормы. Таким образом, показано, что при топическом введении Ронколейкина системные интерферогенные эффекты все же имели место, но были минимальными. Через месяц после окончания успешного лечения концентрация IFN γ в сыворотке крови не отличалась от значений здоровых женщин, при этом вариабельность индивидуальных значений стала значительно меньшей, что свидетельствует об истинности полученных результатов.

Что касается концентрации иммуноглобулинов основных классов в сыворотке крови больных с рецидивами заболевания, то их уровень на всех сроках наблюдения достоверно не отличался от параметров контрольной группы.

При анализе динамики популяционного и субпопуляционного состава лимфоидных клеток слизистой цервико-вагинальной зоны у больных с рецидивами УГМ в процессе предлагаемой терапии показано, что до лечения у них отмечена выраженная дисфункция иммунной системы, заключающаяся в резком снижении CD4 $^{+}$ ($P < 0,01$), причем более глубоком, чем средние значения у пациентов второй и третьей групп, достоверном снижении CD4 $^{+}$ /CD8 $^{+}$ ($P < 0,001$) и CD25 $^{+}$ ($P < 0,05$), сопровождающаяся повышением концентрации CD19 $^{+}$, CD16 $^{+}$ CD56 $^{+}$ A и CD69 $^{+}$ ($P < 0,05$). Причем повышение количества В-лимфоцитов в слизистой коррелировало ($R = 0,79$) с увеличением концентрации IgA. Сниженное количество лимфоцитов, несущих мембранный рецептор к IL-2 с нашей точки зрения является патогномоничным для данного состояния, несмотря на некоторое увеличение концентрации активированных лимфоцитов и NK-клеток, и обуславливает топическое применение Ронколейкина.

В условиях адекватной топической иммуномодулирующей терапии в сочетании с кларитромицином (Фромилид), к которому чувствительно большинство штаммов микоплазм, происходило резкое, более чем в два раза, увеличение концентрации Т-лимфоцитов хелперов, сопровождающееся более чем двукратным увеличением соотношения CD4+/CD8+ ($P < 0,001$), полутора - трехкратным увеличением количества естественных киллеров и активированных лимфоцитов ($P < 0,001$) и, что самое главное, семикратным увеличением лимфоцитов, имеющих мембранный рецептор IL-2. Через месяц после окончания курса предлагаемой терапии практически все параметры возвращались в пределы физиологической нормы. Более того, количество CD25+ достоверно ($P < 0,01$), а CD4+ недостоверно ($P < 0,05$) превышали контрольные значения (табл. 1). Данный факт можно рассматривать не только как санацию от микоплазменной инфекции, но и как лучшее, по сравнению с контрольной группой, состояние местной иммунной системы слизистой уrogenитальной зоны.

Активность ферментов в макрофагах слизистой цервиковагинальной зоны у женщин с рецидивом УГМ до лечения зависела от суммарной цитокиновой стимуляции гена индуктора каждого маркерного фермента (табл. 2). Так, активность КФ и МПО в макрофагах практически не отличалась от контрольных цифр. В то же время выявляемая активность НЭ на этом сроке наблюдения на 78% превышало контрольные значения ($P < 0,001$). После окончания курса терапии активность МПО была выше исходных параметров на 68%, КФ – на 76% и НЭ – на 82%. Таким образом, под воздействием местного применения Ронколейкина и индуцированной его введением комплексной ауто- и паракринной каскадной цитокиновой реакции произошла выраженная активация макрофагов, что нашло отражение в увеличении выявляемости детектируемых ферментов. Через месяц после окончания терапии все изученные параметры не отличались от контрольных значений.

Цитокиновый спектр цервиковагинальной слизи у больных с рецидивами микоплазмоза является отражением клинической картины, интенсивности воспалительного процесса и активности лимфоидно-макрофагальной местной иммунной системы (табл. 3). Так, у этих больных отмечается меньшая по сравнению с исходной, зарегистрированной у больных второй и третьей групп, концентрация IL-1 β , IL-6 и IFN γ , что свидетельствует о недостаточной активации местной иммунной системы в условиях ее дисфункции. Процесс сопровождается хронической гиперпродукцией TNF α , что ведет к наруше-

нию кровоснабжения в зоне воспаления и дистрофическим изменениям эпителиальных клеток слизистой, в частности, к их ускоренному патологическому апоптозу и развитию гранулематозных лимфоидно-гистиоцитарных инфильтратов, внутри которых имеются осумкованные очаги инфекции. Именно такая клиничко-морфологическая картина обычно встречалась у данной категории больных. В условиях лечения с использованием предлагаемой терапии происходило увеличение концентрации IL-1 β на 240%, IL-6 - на 650% и IFN γ - на 490% (P < 0,001). Концентрация TNF α при этом практически не повышалась. К месячному сроку после окончания курса предлагаемой терапии цитокиновый спектр у реконвалесцентов не отличался от нормативных показателей. Более того, концентрация провоспалительных цитокинов в этот период у реконвалесцентов после рецидива УГМ, хотя и недостоверно, но была ниже аналогичных параметров группы относительно здоровых женщин.

Выводы:

1. При лечении урогенитального микоплазмоза у женщин с использованием современной традиционной терапии, включающей антибактериальную терапию в комплексе с интерфероногеном (Неовир) в значительном количестве (10-18%) отмечены рецидивы заболевания, обусловленные местной дисфункцией иммунной системы, приводящей к секвестрации живых микоплазм в очагах с низкой проницаемостью для антибиотиков и недостаточной активацией систем элиминации данного патогена.
2. Системная иммуномодулирующая терапия интерфероногеном Неовиром у 78% больных урогенитальными микоплазмозами индуцировала выраженный подъем концентрации INF γ в сыворотке крови и обусловленные интерфероном реакции со стороны системного иммунитета, при минимальном реагировании со стороны параметров иммунной системы цервико-вагинальной зоны. Применение системного иммуномодулятора Неовира для стимуляции местной иммунной системы слизистой мочепополовой зоны является недостаточно эффективным.
3. Топическое парацервикальное введение Ронколейкина в дозе 250000 МЕ женщинам, больным урогенитальным микоплазмозом, практически не индуцирует системных иммунных реакций, но вызывает резкую активацию факторов местного иммунитета цервико-вагинальной зоны.

4. Предложен, апробирован и внедрен в клиническую практику патогенетически обоснованный комплексный метод лечения урогенитальных микоплазмозов у женщин, включающий топическое парацервикальное введение Ронколейкина и антибактериального препарата кларитромицина (Фромилид). Клинико-микробиологическая эффективность лечения рецидивов урогенитальных микоплазмозов предлагаемым методом составила до 90 % при сокращении сроков терапии, микробиологической санации очагов вторичной инфекции. Предложенный метод лечения способствует восстановлению нормальных функций местной иммунной системы слизистых урогенитальной зоны и созданию нормального биоценоза мочеполовой системы.

Таблица № 1.

Популяционный и субпопуляционный состав (%) лимфоидных клеток слизистой цервико-вагинальной зоны у женщин, больных урогенитальным микоплазмозом с рецидивом заболевания в процессе предлагаемой терапии ($X \pm x; P$)*.

Показатели		CD3+	CD4+	CD8+	CD4+/ CD8+	CD19+	CD25+	CD69+	CD16+/ CD56+A
Группы		%	%	%		%	%	%	%
До начала курса предлагаемой терапии	I гр.	71.3±5.9	25.5±1.9	44.7±4.7	0.57±0.04	18.4±1.3	5.3±0.5	6.2±0.7	11.8±0.6
	IV гр.	62.5±6.3	17.1±2.1 **	46.4±5.1	0.37±0.04 ***	24.3±2.2 *	3.3±0.4 *	9.3±0.9 *	14.6±0.8 *
После окончания срока предлагаемой терапии	IV гр.	77.2±5.7	34.2±3.1 *** *	43.8±5.0	0.78±0.07 *** *	17.1±1.5 *	23.7±3.2 ***	31.1±4.7 ***	23.5±2.6 ***
Через 1 мес. после окончания курса предлагаемой терапии	IV гр.	72.6±5.3	28.7±2.5 **	45.6±4.2	0.63±0.05 *	17.3±1.7 *	7.9±0.8 *** **	5.0±0.4 ***	12.0±0.7

Здесь и далее:

1. Знак «*» обозначает достоверность различий между сравниваемыми величинами $P < 0.05$; «**» – $P < 0.01$; «***» – $P < 0.001$
2. Знак «*», поставленный под параметром, обозначает различия между значениями по сравнению с контрольной группой; над параметром – между исходными данными в соответствующей группе и результатами данного исследования.

Таблица № 2.

Активность ферментов в макрофагах слизистой цервико-вагинальной зоны у женщин, больных урогенитальными микоплазмозами с рецидивом заболевания в процессе предлагаемой терапии ($X \pm x; P$)*

Показатели		Миелопероксидаза	Кислая фосфатаза	Неспецифическая эстераза
Группы		СЦП (ye)	СЦП (ye)	СЦП (ye)
До начала курса предлагаемой терапии	I гр.	138±11	126±9	85±6
	IV гр.	131±9	149±9	152±8 ***
После окончания курса предлагаемой терапии	IV гр.	*** 220±18 ***	*** 263±13 ***	*** 277±11 ***
	IV гр.	142±11	* 119±7	*** 71±7

Таблица № 3.

Цитокиновый спектр цервико-вагинальной слизи у больных урогенитальными микоплазмозами с рецидивом заболевания в процессе предлагаемой терапии ($X \pm x; P$)*

Показатели		IL-1 β	IL-6	γ IFN	TNF α
Группы		pg/ml	pg/ml	U/ml	pg/ml
До начала курса предлагаемой терапии	I гр.	231±63	29.7±8.2	4.1±1.1	7.3±1.7
	IV гр.	601±96 **	62.3±13.7 *	9.3±2.6 *	107.4±23.3 ***
После окончания курса предлагаемой терапии	IV гр.	*** 2030±180 ***	*** 470.2±59.1 ***	*** 54.7±10.3 ***	*** 119.1±29.2 ***
	IV гр.	*** 152±30	*** 22.5±4.4	* 2.9±0.5	*** 6.8±2.3

Литература:

1. Козлова В.И. , Пухнер А.П. Вирусные хламидийные и микоплазменные заболевания гениталий. – М. 1999 .
2. Королев М. А., Коненков В. И. и соавт. Иммуногенетическая гетерогенность артропатий ассоциированных с хронической урогенитальной инфекцией // Медицинская иммунология..-2000.-Т.2, №1.
3. Мавров И.И. Социальные и медицинские аспекты урогенитальных хламидиозов и микоплазмозов // Вестн. дерматологии и венерологии .- 1987 .- № 2.
4. Скрипкин Ю.К., Мордовцев В.Н. Основные задачи научных исследований по профилактике кожных и венерических болезней // Тезисы докладов всероссийского съезда дерматологов и венерологов. – М. , 1989 .
5. Фейзулла М. Ф. с соавт. Клинико-иммунологические данные при уреоплазменной инфекции у женщин // Вопросы охраны материнства и детства, 1991 № 8.
6. Furr P.M., Taylor-Robinson D. Long-term viability of stored mycoplasmas and ureaplasmas. // J. Med. Microbiol. – 1990 Mar. – Vol. 31, N 3.
7. Gurevich V.A., Ley D.H., Markham J.F., et al. Identification of Mycoplasma synoviae immunogenic surface proteins and their potential use asthma antigens in the enzyme-linked immunosorbent assay. // Avian. Dis.- 1995 Jul-Sep.- Vol. 39, N 3.
8. Kita M., Ohmoto Y., Hirai Y., et al. Induction of cytokines in human peripheral bloods mononuclear cells by mycoplasmas. // Microbiol. Immunol. – 1992. – Vol. 36, N5.
9. Taylor-Robinson D., Furr P.M., Hanna N. F. Microbiological and serological study of nongonococcal urethritis with special reference to Mycoplasma genitalium // Genitourin. Med.- 1985. – Vol. 61.
10. Braun P., Klein J. O., Kass E. H. Susceptibility of genital mycoplasmas to antimicrobial agents. // Appl. Microbiol. – 1990. Vol. 19.
11. Brunner H., Prescott B., Greenberg H. et al. Unexpectedly high frequency of antibody to Mycoplasma in human sera asthma measured by sensitive techniques // J. infect. Diseases. –1996. – Vol. – 135. – N 4.
12. Klebanoff S.J. Antimicrobial mechanisms in neutrophilic polymorphonuclear leucocytes. – Semin. Hematol., 1995, N 12.
13. The prevalence of Ureaplasma, Mycoplasma and Antibodies against Chlamydia Group Antigen in gynecological outpatients / G. Stanek, A. Hirschl, P. Riss et al. // Arch. Gynecol.- 1998. – N 236.

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

Кубанская государственная медицинская академия, кафедра акушерства и гинекологии педиатрического и стоматологического факультетов, г. Краснодар.

Материалы V Российского форума «Мать и дитя», 2003 г.

Доля урогенитального хламидиоза и микоплазмозов среди заболеваний, передающихся половым путем, в настоящее время у женщин фертильного возраста составляет 50 - 80% с тенденцией к увеличению. Диагностика и, в особенности, лечение этой группы заболеваний ввиду широкого спектра клинических проявлений, многочисленных осложнений, быстрого формирования антибиотикорезистентности со сменой штаммов и, как следствие, неполноценной терапии с высоким процентом рецидивов, обуславливает интерес исследователей к изучению данной патологии для определения путей улучшения терапии данной группы заболеваний.

Целью настоящей работы являлась разработка адекватной этиопатогенетической терапии урогенитальных хламидиозов и микоплазмозов у женщин.

Методы исследования: В период работы было обследовано 231 человек. Из них: 202 больных - женщины с хламидийной и микоплазменной инфекцией и 28 человек – контрольная группа. Все пациенты были разделены на 3 группы: I группа – контроль; II группа - 202 женщины, больных свежими и хроническими формами хламидиоза и микоплазмоза, получавшие традиционную терапию; III группа – 28 женщин с рецидивами заболевания после традиционной терапии, получавшие предлагаемую терапию.

Диагностику инфицированности проводили методом ПЦР, культуральным и ПИФ методами. Всем пациенткам проводилось рутинное иммунологическое обследование, а также определяли состояние местного иммунитета с цитохимическим определением активности кислой фосфатазы, миелопероксидазы и неспецифической эстеразы в макрофагах слизистой цервикального канала, а также концентрацию цитокинов (IL-1 β , IL-6, IFN γ , TNF α) в сыворотке крови и в цервикальной слизи.

Больные со свежим и хроническим урогенитальным хламидиозом и микоплазмозом (II группа) получали современную традиционную комплексную терапию, включающую применение современного антибактериального препарата (кларитромицин) в терапевтических дозировках. В качестве иммуномодулятора использовали интерферон (по стандартной схеме).

После проведенного лечения и микробиологического контроля излеченности через один месяц после окончания терапии, наличие возбудителя обнаружено у 28 (13,8%) пациентов.

Руководствуясь тем, что при системной терапии интерфероногенной реакции местной иммунной системы слизистой, тестированные по концентрации цитокинов в цервикальной слизи и по другим тестам, оказались недостаточными, а также тем, что основные дисфункциональные изменения, зарегистрированные при хламидиозе и урогенитальном микоплазмозе у женщин, были локализованы в местной иммунной системе слизистой цервико-вагинальной зоны и заключались в снижении IL-2-зависимых ее функций, мы предлагаем новый комплексный, патогенетически обоснованный метод лечения рецидивов, включающий топическую иммуномодулирующую терапию Российским рекомбинантным интерлейкином-2 – Ронколейкином (250 000 МЕ трехкратно в парацервикальную область с интервалом 72 часа) в сочетании с этиотропной антибактериальной терапией.

После проведения предлагаемой нами терапии клинико-микробиологическая санация, выявленная через 1 месяц после окончания лечения, наблюдалась у 98% больных с имевшими место рецидивами урогенитального хламидиоза и микоплазмоза.

Вывод. Патогенетически обоснованный комплексный метод лечения урогенитальных хламидиозов и микоплазмозов у женщин, включающий топическое парацервикальное введение Ронколейкина и антибактериальную терапию, способствовал более высокой клинико-микробиологической эффективности лечения рецидивов урогенитальных хламидиозов и микоплазмозов при сокращении сроков терапии, микробиологической санации очагов вторичной инфекции, восстановлению нормальных функций местной иммунной системы слизистых урогенитальной зоны и созданию нормального биоценоза мочеполовой системы.

МЕСТНЫЙ ИММУНИТЕТ И ЛОКАЛЬНАЯ ИММУНОТЕРАПИЯ ШЕЙКИ МАТКИ

А.А. Олина, В.М. Падруль

Медико-санитарная часть №9, г. Пермь.

*«Журнал акушерства и женских болезней»,
том LV, выпуск 4, 2006 г., с. 71 - 76*

Цель исследования: изучение эффективности комбинированного лечения эктопии шейки матки в сочетании с папилломавирусной инфекцией, включающего локальную иммунотерапию и CO₂-лазеродеструкцию.

На первом этапе выполнено обследование 258 подростков и женщин репродуктивного возраста. В группе пациенток с папилломавирусной инфекцией проведено исследование иммунного статуса: определение CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD16⁺, CD20⁺, ИРИ, методом иммуноцитохимии и уровня интерлейкинов крови и влагалищного отделяемого (IL-1 β , IL-2, ФНО α , IL-4).

На этапе локальной иммунотерапии применяли препарат Ронколейкин[®]. В результате двойного слепого плацебоконтролируемого исследования эффективности комплексной терапии эктопии шейки матки показана высокая эффективность (93,5%) предложенной схемы лечения.

В последнее десятилетие с неуклонным ростом заболеваемости инфекциями, передающимися половым путем, отмечается увеличение заболеваемости вирусными инфекциями. Диагностика и лечение заболеваний, ассоциированных с вирусом папилломы человека (ВПЧ), привлекают внимание различных специалистов в связи с резким ростом инфицированности населения данным возбудителем, значительной его контагиозностью и способностью вызывать злокачественную патологию. Кроме того, отмечено, что ВПЧ может передаваться от матери к плоду, вызывая папилломатоз гортани у ребенка, и способен поражать клетки трофобласта, приводя к спонтанным абортам [9].

По данным Минздрава РФ (2001), частота наиболее распространенной клинической формы папилломавирусной инфекции (ПВИ) - остроконечных кондилом – составляет 26 на 100 000 населения. По зарубежным данным она существенно выше. Например, в США, 100 на 100 000 населения [6].

Основной мишенью для ВПЧ является эпителиальная выстилка аногенитального тракта. Поражения на коже и слизистых высококон-

тагиозны, быстро передаются от человека к человеку, известны случаи метастазирования. Вирус размножается в глубоких слоях кожи и слизистой, но наиболее интенсивно идет процесс размножения в поверхностных слоях [4, 5].

Наибольший интерес вызывают типы ВПЧ индуцирующие цервикальные интраэпителиальные неоплазии (ЦИН), чаще это 16, 18, 31, 33 типы. На основании данных исследований и большого клинического опыта все типы ВПЧ разделены на ВПЧ высокого онкологического риска, среднего и низкого онкологического риска. ВПЧ 6 и 11 типов относятся к низким онкотипам, 16, 18, 31 и 33 типы являются высокоонкогенными, 42, 48, 45 и другие относятся к ВПЧ среднего онкотипа.

За последнее десятилетие установлено, что ВПЧ является критическим фактором развития ЦИН и рака шейки матки. Однако длительная персистенция вируса, его спонтанное регрессирование и низкий уровень прогрессии ЦИН в рак дает возможность предположить, что вирус папилломы человека является необходимым, но не достаточным фактором в акте канцерогенеза. Основными кофакторами для прогресса заболевания являются как эндогенные, так и внешние иницирующие факторы [7].

Кофакторами в развитии заболевания являются нарушения клеточного и гуморального иммунитета. Клеточный иммунитет играет критическую роль в развитии ВПЧ инфекции. Известно, что пациенты с нарушенным клеточным иммунитетом имеют более высокий уровень ВПЧ, индуцирующего как доброкачественные, так и злокачественные опухоли. Первичными представителями иммунной реакции в ответ на ПВИ являются клетки Лангенгарса, кератиноциты и интраэпителиальные лимфоциты. Все эти компоненты находятся в эпидермисе и цервикальном эпителии, однако их взаимодействие может быть нарушено.

Установлено, что цитотоксическая реакция Т-лимфоцитов на онкоиндуцирующие протеины более часто выявляется у пациенток с ВПЧ без неоплазии. Это подтверждает роль реакций клеточного иммунитета на предотвращение развития заболевания.

Определенную роль играют факторы неспецифической защиты (цитокины): интерлейкин-2 и гамма интерферон являются иммуностимуляторами и способны ограничивать опухолевой рост, а цитокины интерлейкин-4 и интерлейкин-10 являются ингибиторами иммунитета и, соответственно, могут стимулировать опухолевой рост [8, 10].

Лечение ПВИ остается трудной задачей, поскольку нет возможности на современном этапе достичь полной элиминации воз-

будителя из-за отсутствия специфических препаратов. Поэтому целью лечения является деструкция эксфолиаций путем локальных воздействий на них. Терапевтическая эффективность существующих методов лечения недостаточно высокая и варьирует от 50 до 97%. При этом у значительной части больных (25-50%) в первые три месяца после лечения развивается рецидив вследствие реактивации возбудителя. Это можно объяснить сниженным фоном иммунологической реактивности организма больных и, особенно, подавленностью интерфероногенеза. В связи с этим для повышения качества терапии целесообразно применение комбинированного лечения, сочетающего методы деструктивной терапии и коррекции иммунного статуса.

Тактика терапии определяется индивидуально, с учетом:

- 1 - исходного состояния иммунитета;
- 2 - наличия сопутствующей соматической патологии;
- 3 - наличия смешанной или сочетанной урогенитальной инфекции;
- 4 - локализации патологического процесса;
- 5 - характера патологического процесса шейки матки (наличие и степень тяжести дисплазии шейки матки или ее отсутствие);
- 6 - предшествующей противовирусной терапии [1, 2, 3].

Несмотря на значительные успехи медицины в области изучения папилломавирусной инфекции, своевременное выявление, лечение и профилактика продолжают оставаться чрезвычайно сложной задачей для практических врачей, а поиск новых подходов к терапии ПВИ является актуальным в настоящее время.

Цель исследования: изучение эффективности комбинированного лечения эктопии шейки матки в сочетании с ПВИ, включающего локальную иммунотерапию и СО₂-лазеродеструкцию.

Материалы и методы. Нами проведено клинико-лабораторное обследование 258 подростков и женщин репродуктивного возраста, обратившихся для обследования в Городской консультативно-диагностический центр МУЗ МСЧ №9 в 2005 году, которое включало: сбор анамнеза, гинекологический осмотр, кольпоскопию, бактериоскопическое исследование вагинального отделяемого, обследование на инфекции, передаваемые половым путем (метод полимеразной цепной реакции, бактериологическое исследование вагинального секрета). Изучение иммунного статуса включало определение CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD16⁺, CD20⁺, ИРИ методом иммуноцитохимии, при-

меняли наборы «DakoCytomation», Дания. Для определения уровня интерлейкинов крови и влагалищного отделяемого (IL-1 β , IL-2, ФНО α , IL-4) использовали наборы реагентов ProCon, ООО «Протеиновый контур», Санкт-Петербург.

Результаты и обсуждение. Возраст больных колебался от 16 до 42 лет, средний возраст составил $23,7 \pm 0,66$. Диагноз «эктопия шейки матки» установлен впервые у 80 женщин, ранее – у 178 человек. В результате обследования ВПЧ обнаружен у 111 пациенток. Доминирующее положение (51,4%) занимал 16 тип, что соответствует данным других исследователей. ВПЧ 18 обнаружен в 19 случаях (17,1%), 31 – в 15 (13,5%), 33 тип – в 12 (10,8%), 52 тип – в 8 (7,2%).

Возраст пациенток с ПВИ составил от 16 до 35 лет, в среднем, $23,7 \pm 0,66$ года. 36,1% женщин были в возрасте до 20 лет, 29,7% - 21-25 лет, 19,8% - 26-30 лет, 14,4% - 31-35 лет. Т.е. с увеличением возраста отмечается уменьшение частоты выделения ВПЧ у пациенток с эктопией шейки матки.

Из общей группы пациенток с ПВИ (111 человек) согласие на проведение исследования было получено от 84 женщин. Полный курс лечения и последующего обследования прошли 63 человека. Исследование выполнялось двойным плацебо-контролируемым методом.

Для анализа результатов лечения пациентки были распределены на две группы:

I группа (31 человек) – получала терапию: 1) ВИФЕРОН[®]-3 (содержит 1 000 000 МЕ ИФН в одном суппозитории) – по 1 свече 2 раза в сутки ректально в течение 10 дней; 2) локальная иммунотерапия препаратом РОНКОЛЕЙКИН[®] - препарат вводили под слизистую шейки матки в две точки в дозе 0,25 мг, предварительно разводили в 0,5 мл 0,9% раствора NaCl, на 4, 6, 8 день применения виферона; 3) CO₂-лазеродеструкцию выполняли после завершения этапа иммунотерапии на 7-9 день менструального цикла.

II группа (32 человека) - получала терапию: 1) ВИФЕРОН[®]-3 (содержит 1 000 000 МЕ ИФН в одном суппозитории) - по 1 свече 2 раза в сутки ректально в течение 10 дней; 2) локальная иммунотерапия препаратом плацебо - препарат вводили под слизистую шейки матки в две точки в дозе 0,25 мг, предварительно разводили в 0,5 мл 0,9% раствора NaCl, на 4, 6, 8 день применения виферона; 3) CO₂-лазеродеструкцию выполняли после завершения этапа иммунотерапии на 7-9 день менструального цикла.

Контрольное обследование проводили на 5-7 день после окончания иммунотерапии и через месяц после деструкции шейки матки.

На время лечения рекомендовался половой покой, а затем – барьерная контрацепция на период наблюдения и контрольного обследования.

Специфический иммунный ответ обеспечивают Т и В-лимфоциты, которые способны специфически распознавать конкретный патогенный микроорганизм вне зависимости от места его локализации с помощью собственных поверхностных рецепторов. Среди форм специфической иммунной защиты выделяют клеточный иммунный ответ и гуморальный иммунный ответ. Нами проведено исследование состояния Т- и В-звена иммунитета у пациентов с ПВИ.

Изучение показателей общего количества лейкоцитов венозной крови (фолликулиновая фаза) выявило снижение содержания лейкоцитов $6,5 \pm 0,29 \times 10^9/\text{л}$, по сравнению с группой здоровых – $8,6 \pm 0,42 \times 10^9/\text{л}$ (табл. 1). Региональная норма для женщин от 18 до 40 лет (по данным Б.А. Бахметьева и соавт., 2002) в первую фазу цикла – $8,3 \pm 0,59 \times 10^9/\text{л}$. Для выявления особенностей Т-клеточного звена иммунитета нами были изучены показатели CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, иммунорегуляторный индекс (ИРИ или CD4+/CD8+). При анализе содержания основных субпопуляций Т-лимфоцитов у больных с ПВИ выявлены значительные нарушения, выражающиеся в достоверном снижении общего числа Т-лимфоцитов, CD4+, ИРИ. Уровень CD8+ остается в пределах нормы (табл. 1).

Т а б л и ц а 1

Показатели (абсолютные) Т-клеточного звена иммунитета
у пациенток I группы (M±m)

Показатель	CD3+	CD4+	CD8+	ИРИ	CD20+
Здоровые (n=32)	1227,1±1,73	748,2±2,87	429,9±1,09	1,7±0,01	214,8±1,50
До лечения (n=63)	812,4±2,15	473,3±3,22	427,3±0,89	1,1±0,01	218,1±1,05
5-7 день (n=31)	1250,7±1,33	794,5±5,68	428,5±1,04	1,8±0,02	221,7±1,20
1 месяц (n=31)	1228,4±1,61	750,1±2,69	430,7±1,13	1,7±0,01	214,4±1,59

Показатели (абсолютные) Т-клеточного звена иммунитета
у пациенток II группы (M± m)

Показатель	CD3+	CD4+	CD8+	ИРИ	CD20+
Здоровые (n=32)	1227,1±1,73	748,2±2,87	429,9±1,09	1,7±0,01	214,8±1,50
До лечения (n=63)	812,4±2,15	473,3±3,22	427,3±0,89	1,1±0,01	218,1±1,05
5-7 день (n=32)	802,4±3,22	467,3±3,86	427,0±0,89	1,1±0,01	220,3±1,47
1 месяц (n=32)	826,7±6,97	481,6±5,74	430,5±1,08	1,1±0,01	223,4±1,74

Исследование показателей Т-клеточного звена иммунитета на 5-7 день показало, что после терапии в I группе произошло увеличение показателей абсолютного числа Т-лимфоцитов и Т-хелперов (CD3+ и CD4+), причем они превышали не только значения, отмеченные до лечения, но и норму. Уровень Т-супрессоров (CD8+) не изменился и соответствовал показателям здоровых женщин. Соответственно произошло и увеличение иммунорегуляторного индекса. Через месяц после лечения в I группе достоверно увеличилось содержание Т-лимфоцитов периферической крови, Т-хелперов по сравнению с исходным, достигая нормальных величин, и уменьшилось по сравнению с показателями на 5-7 день. Число В-лимфоцитов оставалось на прежнем уровне (табл. 1). Во II группе (табл. 2) сохранялись выраженные изменения показателей Т-клеточного звена иммунитета (CD3+, CD4+, иммунорегуляторного индекса).

При ПВИ нами отмечено снижение уровня НК-клеток, что, вероятно, связано с низким содержанием Т-хелперов.

ИФН- α является основным модулятором системы естественной цитотоксичности, воздействуя на активность естественных киллеров. IL-2 оказывается не только мощным эндогенным индуктором процесса восстановления количества расходуемых при борьбе с инфекцией клеток, но и биорегулятором, имеющим определяющее значение для повышения их функциональной активности: цитотоксичности специфических и естественных киллеров.

Данные о влиянии терапии на содержание НК-клеток в крови представлены в табл. 3. Полученные нами результаты свидетельствуют о достоверном повышении уровня НК-клеток крови на фоне комплексной терапии с Ронколейкином, в отличие от группы плацебо. Содержание натуральных киллеров венозной крови через месяц после терапии у пациенток I группы повысилось и достигло нормальных значе-

ний, во II группе показатели также возросли, однако были ниже уровня здоровых женщин.

Т а б л и ц а 3

Динамика содержания НК-клеток (абсолютные показатели) в венозной крови в I группе ($M \pm m$)

Показатель	CD16+
Здоровые (n=32)	201,3±0,80
До лечения (n=63)	93,2±0,52
5- 7 день (n=31)	156,5±0,88
1 месяц (n=31)	197,4±0,87*

Примечание: * - достоверное различие с показателями до лечения $p < 0,01$

Т а б л и ц а 4

Динамика содержания НК-клеток (абсолютные показатели) в венозной крови воII группе ($M \pm m$)

Показатель	CD16+
Здоровые (n=32)	201,3±0,80
До лечения (n=63)	93,2±0,52
5- 7 день (n=32)	102,2±0,81
1 месяц (n=32)	148,1±1,16*

Примечание: * - достоверное различие с показателями до лечения $p < 0,001$

Нами не отмечено значительных изменений состояния гуморального (В-клеточного) звена при ПВИ. На фоне терапии показатели содержания CD20+ в крови не отличались от таковых до лечения.

Центральную роль в регуляции иммунного ответа играют цитокины – большая группа растворимых факторов межмолекулярного взаимодействия, в которую входят интерфероны, интерлейкины, ростовые факторы. Способностью к продукции цитокинов обладают различные клетки, однако наиболее существенную регуляторную и эффекторную роль в противовирусной защите играют клетки, находящиеся в прямом контакте с вирусом.

Многочисленные исследования, посвященные воздействию цитокинов на иммунную систему и пораженные вирусом папилломы клетки, характеризуются разноречивостью результатов. Нами проведено исследование уровня IL-1 β , IL-2, IL-4 и ФНО α в сыворотке крови и вагинальном секрете у пациенток с ПВИ.

Анализ данных, показал, что при ПВИ происходят значительные изменения в системе цитокинов. Значительное снижение IL-1 β , IL-2, ФНО α как в крови, так и во влагалищном отделяемом и повышение уровня IL-4 (табл. 5). Полученные результаты позволяют говорить об угнетении Th1-звена цитокинов и активации Th2. Известно, что функция IL-2 состоит в поддержании пролиферации Т-лимфоцитов, активации В-лимфоцитов и NK-клеток. Приведенные ранее данные об угнетении Т-клеточного звена и снижении количества NK-клеток, отсутствии изменений количества В-лимфоцитов соответствуют полученным результатам. В литературе имеются лишь единичные данные о влиянии локального применения иммуномодуляторов на уровень цитокинов в цервикальном канале при ПВИ. Нами была изучена динамика изменений показателей цитокинов в крови и влагалищном отделяемом на фоне терапии.

При анализе полученных после лечения на 5-7 день данных в I группе выявлено достоверное увеличение содержания IL-1 β , IL-2 в крови и IL-1 β , IL-2, ФНО α во влагалищной жидкости. Во второй группе достоверных изменений не отмечено. Регистрировали снижение уровня IL-4 в крови в обеих группах, но достоверное снижение наблюдали в I группе. Такие же изменения наблюдали и во влагалищной жидкости (табл. 5 и 6). Через 1 месяц после иммунотерапии произошло повышение показателей провоспалительных цитокинов крови и влагалищной жидкости. Однако, во II группе уровни IL-1 β и IL-2 оставались ниже показателей здоровых, и только ФНО α достигал нормальных значений. В обеих группах через месяц после лечения наблюдали достоверное снижение уровня противовоспалительных цитокинов. При этом во II группе оставался дисбаланс в содержании цитокинов крови и влагалищной жидкости: уровень противовоспалительных был достоверно ниже, а провоспалительных выше, чем показатели в группе здоровых. Такое соотношение, вероятно, свидетельствует о недостаточной эффективности терапии и может являться предрасполагающим фактором для развития рецидивов заболевания.

Т а б л и ц а 5

Динамика показателей уровня цитокинов крови и влагалищной жидкости в I группе (M±m)

Показатель (пкг/мл)	IL-1 β		IL-2		ФНОα		IL-4 пкг/мл	
	кровь	влаг. отд	кровь	влаг. отд	кровь	влаг. отд	кровь	влаг. отд
Здоровые (n=32)	32,6±0,12	18,3±0,10	1923,5 ±1,95	637,3 ±1,67	15,1±1,24	11,4±1,23	58,7 ±4,32	34,1±4,27
До лечения (n=63)	14,2±0,15	6,1±0,07	759,8 ±5,36	271,2 ±2,67	9,3±0,11	5,2±0,16	227,4 ±1,26	79,2±0,44
5-7 день (n=31)	23,1±0,25	20,6±0,08	1063,9 ±2,61	742,0 ±2,79	11,2±0,21	9,4±0,31	153,7 ±2,56	46,5±0,34
1 месяц (n=31)	33,2±0,18*	19,4±0,16*	1944,6 ±6,98*	667,8 ±5,11*	15,7±0,12*	12,1±0,08*	56,5 ±0,92*	37,4±0,31*

Примечание: * - достоверное различие с показателями до лечения $p < 0,01$

Т а б л и ц а 6

Динамика показателей уровня цитокинов крови и влагалищной жидкости в II группе (M±m)

Показатель (пкг/мл)	IL-1 β		IL-2		ФНОα		IL-4 пкг/мл	
	кровь	влаг. отд	кровь	влаг. отд	кровь	влаг. отд	кровь	влаг. отд
Здоровые (n=32)	32,6±0,12	18,3±0,10	1923,5±1,95	637,3±1,67	15,1±1,24	11,4±1,23	58,7±4,32	34,1±4,27
До лечения (n=63)	14,2±0,15	6,1±0,07	759,8±5,36	271,2±2,67	9,3±0,11	5,2±0,16	227,4±1,26	79,2±0,44
5-7 день (n=32)	17,3±0,11	6,4±0,04	831,8±3,57	312,7±2,18	9,8±0,22	5,7±0,23	192,0±1,46	62,1±0,35
1 месяц (n=32)	24,5±0,24*	12,8±0,14*	1002,1±10,9*	754,1±3,25*	15,6±0,13	10,3±0,14	73,6±0,83*	42,6±0,22*

Примечание: * - достоверное различие с показателями до лечения $p < 0,01$

Через месяц после проведенной терапии пациенткам проведено контрольное клиничко-лабораторное обследование, которое включало обнаружение ВПЧ (метод ПЦР), кольпоскопию.

В I группе ВПЧ обнаружен у 2 пациенток, т.е. эффективность терапии составила 93,5%. Во II группе положительными были 9 проб, эффективность – 71,8%.

При кольпоскопии полная эпителизация раневой поверхности отмечена у 28 пациенток I группы и у 25 – II группы. Повторная деструкция участков эктопии была проведена 1 пациентке в I группе и 5 – во II группе. Рецидивов остроконечных кондилом не наблюдали.

Таким образом, применение иммунотерапии в сочетании с локальным введением препарата Ронколейкин оказало положительное влияние на показатели фагоцитоза, клеточного и гуморального иммунитета у пациенток с эктопией шейки матки и папилломавирусной инфекцией. Эффективность предложенной комплексной терапии составила 93,5%.

Литература:

1. Аполихина И.А. Современные методы диагностики и лечения папилломавирусной инфекции гениталий у женщин / И.А. Аполихина // Актуальные вопросы акушерства и гинекологии. Учебное пособие. М., 2005. – С. 149-158
2. Баткаев Э.А. Вирусные заболевания кожи и слизистых / Э.А. Баткаев, В.Я. Кицак, И.М. Корсунская и др. // Учебное пособие. – М.: Пульс, 2001. - 60 с.
3. Вишнякова С.В. Возможности оптимизации лечения патологии шейки матки / С.В. Вишнякова, О.Г. Пекарев, А.В. Ефремов и др. // Гинекология. – 2003. – Т.5. - №3. – С. 115 – 117
4. Мелехова Н.А. Вирусные поражения гениталий у женщин /Н.А. Мелехова. М., 2005. – 66 с.
5. Роговская С.И. Папилломавирусная инфекция у женщин и патология шейки матки / С.И. Роговская. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. – 141 с.
6. Прилепская В.Н. Патология шейки матки: теория и практика / В.Н. Прилепская, М.Н. Костава // Патология шейки матки. Генитальные инфекции. – 2006. - №1 (3). – С. 3-6.
7. Подистов Ю.И. Роль вируса папилломы в развитии предрака и рака шейки матки / Ю.И. Подистов // Клиническая лабораторная диагностика. – 2003. - №5. – С. 44 – 50
8. Роговская С.И. Кондиломы гениталий, обусловленные папилломвирусной инфекцией / С.И. Роговская, В.Н. Прилепская, Е.А. Межевитинова // РМЖ. – 1998. – Т.6. - №5. – С. 309 – 311
9. Роговская С.И. Папилломавирусная инфекция у женщин и патология шейки матки / С.И. Роговская. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. – 141 с.
10. Роговская С.И. Папилломавирусная инфекция гениталий: роль интерферонов в патогенезе и лечении / С.И. Роговская // Гинекология. – 2003. – Т.5. - №5. – С. 195 – 198.

ИММУНОТЕРАПИЯ РЕЦИДИВИРУЮЩИХ ПАПИЛЛОМАТОЗНЫХ ИНФЕКЦИЙ РЕКОМБИНАНТНЫМ ИНТЕРЛЕЙКИНОМ-2 (РОНКОЛЕЙКИН)

М.Р. Щербань, С.А. Галустян

Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар.

*Материалы II Российской конференции
«Иммунология репродукции», май 2007*

В настоящее время заболевания, вызванные вирусом папилломы человека (ВПЧ), являются одними из наиболее распространенных в мире ЗППП. Целью исследования было изучение роли системного и локального иммунитета в патогенезе манифестации папилломавирусной инфекции (ПВИ) в виде плоских кондилом шейки матки, разработка адекватной патогенетически обоснованной иммунотерапии рецидивирующей ПВИ. Обследовано 16 женщин с рецидивами плоских кондилом шейки матки, получавших ранее традиционную терапию. ПВИ диагностировалась на основании клиники (наличие при осмотре и кольпоскопии у всех 16 женщин плоской кондиломы шейки матки), ПЦР диагностики (в 80% случаев выявлены HPV 16 и 18 типов), цитологического исследования (койлоцитарная атипия клеток), а также была подтверждена данными патогистологического исследования ткани шейки матки. Иммунориентированную терапию проводили рекомбинантным аналогом IL-2 человека («Ронколейкин»). Всем пациенткам за сутки до хирургического вмешательства инфильтрировали подлежащую ткань Ронколейкином с учетом лимфодренажа. Для этого 1000000 МЕ растворяли в 2 мл воды для инъекций и вводили по 0,5 мл полученного раствора в 2 точки под плоскую кондилому шейки матки и одновременно по 0,5 мл препарата подкожно в верхнюю треть внутренней поверхности бедер. Начиная со следующих суток трижды, с интервалом 72 часа повторяли местное и системное введение Ронколейкина (по 1000000 МЕ). Параметры местного и системного иммунитета оценивали до начала терапии, через 1 и 6 месяцев после ее окончания. В условиях манифестации рецидивирующей ПВИ у женщин наблюдаются выраженные дисфункциональные изменения со стороны общей и местной иммунной системы слизистой, ведущие к снижению эффективности механизмов саногенеза в отношении вирусов и невозможности элиминации вирус-инфицированных клеток. После курса предлагаемой терапии клиническое излечение было выявлено у 100% женщин. Таким образом, применение Ронколейкина в комплексной терапии при рециди-

вирующей папилломавирусной инфекции обеспечивает сокращение сроков лечения и более длительную ремиссию. Цитокиноterapia приводит к элиминации клеток, инфицированных вирусом, и, как следствие, повышает эффективность лечения, предупреждает развитие и компенсирует проявления вторичной иммунной недостаточности на ранних этапах ее формирования.

ИНДИВИДУАЛЬНАЯ ИММУНОКОРРЕКЦИЯ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ВТОРИЧНОГО БЕСПЛОДИЯ

**И.К. Малашенкова (1), А.В. Ледов (3), И.Н. Зуйкова (1),
Ж.Ш. Сарсания (1), Н.А. Дидковский (2)**

ФГУ «НИИ физико-химической медицины Росздрава» (1);
ММА им. И.М.Сеченова (2); поликлиника Климовской ЦГБ (3).

Лечащий врач. 2006. № 3. С. 38-43.

Вторичное бесплодие, являющееся тяжелым последствием воспалительных заболеваний органов малого таза (ВЗОМТ), представляет собой важную медицинскую и социальную проблему. Бесплодие развивается у 13 % пациенток, перенесших один эпизод ВЗОМТ, у 36 % — с двумя эпизодами и у 75 % - с тремя и более эпизодами ВЗОМТ, соответственно [1, 2]. Высокая частота ВЗОМТ нередко связана с несвоевременной и неадекватной диагностикой и лечением заболевания. В России более половины женщин, обратившихся в женские консультации, страдают ВЗОМТ, 50 % из них требуется лечение в стационаре [3]. Кроме того, по данным Ставропольской ГМА у 21,7% больных, оперированных по поводу различной гинекологической патологии, обнаружены признаки воспаления маточных труб, часто протекающего без клинических симптомов. ВЗОМТ, как правило, ассоциированы с условно-патогенными и оппортунистическими возбудителями, обладающими множественной устойчивостью к антибиотикам (*E. coli*, *S. aureus*, *St. epidermidis*, *C. trachomatis*, *M. hominis*, *M. genitalium*, *U. urealyticum* и др.).

В большинстве случаев ВЗОМТ являются полиэтиологическими, однако ведущая роль в их этиологии отводится гонококковой и хламидийной инфекциям. При наличии хронического воспалительного процесса в различных отделах половой системы женщин в 70 % случаев выявляются хламидийная и уреоплазменная инфекции [4]. При бесплодном браке в различных отделах половых путей супругов чаще всего можно обнаружить хламидии и уреоплазмы [5]. Также у 50 % больных урогенитальным хламидиозом женщин отмечается бесплодие, у 85 % — самопроизвольные выкидыши. В отношении уреоплазменной инфекции эти показатели составляют соответственно 30 и 60 % [6]. *C. trachomatis* нередко встречаются в ассоциации с другими возбудителями половых инфекций, что осложняет течение заболевания. Сочетание хламидий с гонококком отмечается у 33,7% пациентов, с уреа- и микоплазмой — у 19,1 %, с трихомонадами — у 31,3 %, с гарднереллами — у 9,9 %, с кандидозом — у 9 % больных.

Для ВЗОМТ характерны микст-инфекции, чаще - три, несколько реже — четыре-пять инфекции.

Надо подчеркнуть, что к вышеперечисленным инфекциям не развивается стойкий иммунитет. Резистентность к инфекциям, передаваемым половым путем (ИППП), и к условно-патогенным возбудителям обусловлена у здоровых людей нормальной функцией всех звеньев иммунитета, включая и местные факторы защиты.

Современные схемы лечения ВЗОМТ включают препараты, направленные на элиминацию широкого спектра микроорганизмов [7, 8]. Основной упор делается на антибактериальную терапию, однако к ней быстро развивается устойчивость инфекта, вследствие чего значительно повышается частота латентных и стертых форм ВЗОМТ. Кроме того, сами антибиотики при многократном их использовании со временем дают целый ряд побочных и нежелательных эффектов.

Являясь облигатными внутриклеточными паразитами, многие ИППП (хламидии, уреаплазмы, вирусы герпес-группы и др.) обладают защитными механизмами ускользания от иммунной системы хозяина и подавления иммунного ответа. При отсутствии адекватной терапии и хроническом течении заболевания происходит усугубление иммунодефицита. Кроме того, по мере увеличения продолжительности инфекционно-воспалительного процесса органов малого таза наступают их морфологические изменения. В результате длительно текущего вторичного иммунодефицита (ВИД) и присоединения других очагов инфекции, хронической интоксикации могут нарастать метаболические и гормональные дисфункции, формироваться аутоиммунные реакции, усугубляя течение ВЗОМТ и прогноз вторичного бесплодия. Кроме того, большая роль в поддержании хронического воспалительного процесса в малом тазу принадлежит заболеваниям желудочно-кишечного тракта и дисбиозу кишечной флоры, характерным для ВИД.

С учетом вышесказанного, становится очевидным, что применение только этиотропной терапии не может привести к выздоровлению. Следовательно, для успешной терапии больных с вторичным бесплодием необходимо комплексное этиопатогенетическое лечение, включающее иммунокоррекцию и иммунореабилитацию на фоне общего оздоровления и лечения осложнений/маркеров ВИД или сопутствующих заболеваний.

Целью данной работы явилось изучение эффективности комбинированной терапии с применением индивидуально подобранной программной иммунокоррекции у больных со вторичным бесплодием, связанным с хроническими ВЗОМТ.

В исследовании приняли участие 16 супружеских пар с хроническими ВЗОМТ и проблемами репродукции. Из них у 12 женщин при отсутствии каких-либо способов предохранения от 2 до 8 лет не зафиксировано ни одной беременности (у 9 женщин гинекологами по месту жительства было диагностировано трубное бесплодие), у 4 — привычное невынашивание беременности на ранних сроках (до 12 нед).

Вошедшие в исследование женщины (в возрасте от 21 до 35 лет) страдали хроническими ВЗОМТ длительностью, в среднем, 5,8 лет (от 3 до 12 лет). У всех пациенток выявлялись воспалительные заболевания урогенитального тракта: уретрит, бактериальный вагиноз, эндоцервицит, сальпингит, сальпингоофорит. Кроме того, у них определялись клинические маркеры ВИД: дисбактериоз кишечника, рецидивирующие инфекции респираторного тракта (хронический фарингит, фаринготрахеит, рецидивирующий ларингит, бронхит), хронический пиелонефрит.

Возраст мужчин, вошедших в исследование, составил от 25 до 43 лет. У всех пациентов имелись хронические воспалительные заболевания урогенитального тракта: хронический уретрит, хронический простатит. Проведенное исследование спермы у большинства больных выявило олигозооспермию и/или астенозооспермию и/или лейкоспермию. У 3 пациентов, несмотря на наличие хронического уретрита и катарального простатита, при исследовании спермы патологических отклонений обнаружено не было. Изменения в сперме носили умеренный характер, и через 6—12 мес. терапии у большинства из них ранее обнаруженные патологические изменения спермы значительно уменьшились или не выявлялись.

Вошедшие в группу супружеские пары ранее неоднократно получали курсы антибактериальной терапии, включающей фторхинолоны, макролиды, тетрациклины, а также препараты метронидазола по поводу воспалительных процессов урогенитального тракта без существенного положительного эффекта или с непродолжительным клиническим эффектом.

При первичном осмотре всем пациентам проводилось комплексное клиническое и лабораторное обследование, включающее бактериологическое исследование отделяемого из уретры у мужчин, уретры и шейки матки у женщин, ультразвуковое исследование органов малого таза, брюшной полости, почек и др., диагностику инфекций, иммунологическое обследование.

Детекцию вирусных инфекций проводили с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР), иммуноферментного анализа. Мате-

риалом для выделения ДНК служили материал из уретры, цервикального канала, осадок мочи, эпителиальные клетки из назофарингеальной области. В работе были использованы диагностические наборы производства ЦНИИ эпидемиологии МЗ РФ «АмплиСенс» и НПФ «Литех» для определения следующих патогенов: *S. trachomatis*, *M. hominis*, *M. genitalium*, *U. urealyticum*, *G. vaginalis*, *T. vaginalis*, *N. gonorrhoeae*, цитомегаловирус (ЦМВ), вирус простого герпеса 1-го и 2-го типа (ВПГ-1, 2), вирус папилломы человека 16 и 18, вирус герпеса человека (ВГЧ) 6-го типа, вирус Эпштейна—Барр (ВЭБ).

Исследование иммунного статуса включало определение субпопуляций лимфоцитов CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD72⁺, CD16⁺, активационных маркеров лимфоцитов HLA-DR⁺, CD11b⁺, CD 25⁺, в периферической крови с помощью моноклональных антител серии ЛТ (НИИ иммунологии, ТОО «Сорбент»); подсчет проводился на проточном цитометре «Ortum spectrum». Кроме того, определяли содержание иммуноглобулинов (Ig) А, М, G в сыворотке по Manchini (1963), циркулирующих иммунных комплексов (по В. Гашковой. 1978). Оценивали функциональную активность (авидность) антител к антигенам грамположительных и грамотрицательных бактерий с помощью тест-системы для экспресс-диагностики доклинических и клинически выраженных форм иммунологической недостаточности по оригинальной методике В.С. Гевондяна. Интерфероновый (ИФН) статус определяли микрометодом в цельной гепаринизированной крови по Ф.И. Ершову (1996).

Оценка ИФН-статуса включала определение уровня сывороточного ИФН в цельной крови, способности лейкоцитов к продукции α -ИФН под действием вируса болезни Ньюкасла, а также способности продуцировать γ -ИФН под воздействием фитогемагглютина (ФГА).

Комплексная терапия включала проведение по показаниям этиотропной терапии (антибактериальной, противовирусной, противогрибковой терапии), детоксикации, программной иммунотерапии на фоне метаболической, антиоксидантной и витаминотерапии (по показаниям), лечение осложнений ВИД. Проводилась как системная, так и местная терапия.

Условиями терапии были: строгое выполнение пациентом назначений врача, отказ от приема алкоголя и курения, нормализация питания и двигательной активности. Также проводился регулярный мониторинг со стороны лечащего врача (при необходимости ежедневный или еженедельный). Продолжительность лечения пациенток составила, в среднем, от 0,6 года до 2,5 лет.

Если позволяла клиническая ситуация, до назначения противомикробных средств, проводили детоксикацию, антиоксидантную и метаболическую терапию. Детоксикация (энтеросорбция, плазмаферез, гемосорбция, парентеральное введение детоксицирующих растворов) является важным звеном «подготовки» иммунной и других систем к активным медикаментозным воздействиям, она позволяет уменьшить или полностью снять супрессию или гипореактивность иммунокомпетентных клеток, улучшить состояние многих систем организма. При выявлении (по тесту с нитросиним тетразолием (НСТ) и др.) признаков окислительного стресса (повышенного образования нейтрофилами активных форм кислорода) назначали в комбинации 2—3 препарата, обладающих антиоксидантным действием (аскорбиновая кислота, витамин Е, селен, липоевая кислота, иммунофан, полиоксидоний, мексидол, эмоксипин, глутоксим и др.). Витамин Е не применяли у больных с поликистозом яичников. Всем пациентам проводилась также системная энзимотерапия (СЭТ) вобэнзимом или флогэнзимом в дозах не менее 15 драже в сутки, 3—4 курса по 2—3 мес. (с интервалом 2 мес). Проведение СЭТ при ВЗОМТ патогенетически обосновано, так как СЭТ обладает противовоспалительным и иммуномодулирующим эффектом. Под действием энзимных препаратов уменьшается инфильтрация плазматическими белками интерстициальной ткани и увеличивается элиминация белкового детрита и депозитов фибрина в зоне воспаления [10]. Это обеспечивает улучшение микроциркуляции и ускоряет течение восстановительного процесса. Препараты СЭТ также оказывают регулирующее влияние на ряд цитокинов и экспрессию рецепторов к ним на клетках-мишенях.

При решении вопроса о необходимости проведения иммунокоррекции учитывали клинические маркеры иммунной недостаточности, а также результаты иммунологического обследования. Во избежание ложных выводов проводили исследование показателей иммунитета в динамике до лечения, а также на фоне и/или после лечения.

При острых затяжных инфекционных процессах и наличии показаний к иммунокоррекции (тяжесть заболевания, угроза осложнений, сопутствующие заболевания, ассоциированные с развитием ВИД), а также при тяжелой недостаточности иммунитета назначали заместительную иммунотерапию (ЗИТ), включающую применение иммуноглобулинов для внутривенного введения, тимомиметиков и рекомбинантного α -ИФН при выявлении недостаточности выработки этих факторов в организме. Также по показаниям использовали рекомбинантный интерлейкин-2 (рИЛ-2) – Ронколейкин [11], реже — Беталейкин и

др. Как правило, больные нуждались в повторных курсах ЗИТ. Как уже упоминалось, системная терапия всегда сочеталась с местной (введение антисептиков, эубиотиков, иммуностропных средств).

При затяжных или обострении хронических процессов по результатам лабораторных исследований проводилась заместительная терапия и/или иммунокоррекция выявленных нарушений под контролем иммунного обследования. Назначались повторные курсы детоксикации и антиоксидантной терапии. Объем и длительность вспомогательной терапии определяли на основании клинических данных, по наличию и выраженности маркеров эндотоксикоза, а также по степени продукции активных форм кислорода (по НСТ-тесту, хемилюминесценции нейтрофилов и др.). После повторных обследований при необходимости (если сохранялись клинические и/или лабораторные признаки ВИД) продолжали иммунокоррекцию (программную иммунореабилитацию).

При проведении индивидуальной иммунокоррекции учитывали тяжесть иммунной дисфункции и степень поражения разных звеньев иммунной системы [12]. При угнетении продукции IgG или несостоятельности гуморального иммунитета проводилось внутривенное введение препаратов иммуноглобулина (иммуноглобулин человеческий нормальный, 10—15 г; при необходимости повторяли введение препарата). При недостаточности и дисбалансе Т-системы иммунитета применялись тимомиметики (Т-активин, тимоген, иммунофан). При наличии иммунологических маркеров недостаточности продукции ИЛ-2 назначали Ронколейкин в рекомендуемых дозировках (2,5 — 3,0 млн МЕ на курс) с повторными курсами [11]. В случае недостаточности или супрессии синтеза α - и/или γ -ИФН назначались препараты ИФН (виферон, реаферон), индукторы синтеза интерферона (амиксин, циклоферон, баксин). При выявлении латентной вирусной инфекции (репликативная фаза), выраженного дисбиоза слизистых ротоглотки, кишечника, мочеполового тракта с наличием патогенной или чрезмерным содержанием условно-патогенной флоры проводили соответствующую терапию. Лечение сопутствующих вирусных инфекций было комплексным, проводилось под лабораторным контролем и включало применение препаратов α -ИФН, индукторов ИФН-генеза, аномальных нуклеотидов (ацикловир при ВПГ-1, 2, валтрекс, фамвир — при выявлении ВЭБ, ВГЧ 6-го типа).

Необходимо отметить, что для большинства иммунокорректоров длительность одного курса устанавливалась индивидуально — от нескольких недель до нескольких месяцев. Кроме того, препараты с активирующим эффектом, а также антиоксиданты отменяли постепенно.

Антибактериальная терапия проводилась с учетом определения чувствительности выделенной флоры к антибиотикам только в фазе выраженного и затяжного инфекционного процесса. Наиболее часто пациенты получали антибиотики из группы макролидов и фторхинолонов — 2—3 курса по 10 дней с интервалом 2 нед. в терапевтической дозировке. В нескольких случаях в схему входила противогрибковая терапия (дифлюкан). По показаниям противомикробную и противовирусную терапию получали оба супруга. Активное местное лечение (мирамистин, деринат, энтеросгель и др.) проводилось курсами по 10—14 сеансов до восстановления влагалищной флоры и установления факта отсутствия лейкоцитоза в генитальном мазке.

При микроскопическом исследовании мазков из уретры, шейки матки во всех случаях наблюдалась смешанная кокковая флора, лейкоцитоз, в трех случаях была отмечена грибковая флора. В результате проведения ДНК-диагностики и бактериологического исследования у всех пациенток была выявлена микст-инфекция. Наиболее часто у пациентов определялась хламидийная инфекция, однако в виде моноинфекции хламидиоз имел место только в одном случае. В остальных случаях хламидийная инфекция сочеталась с другими ИППП и бактериальной флорой. Обращает на себя внимание частое выявление *N. gonorrhoeae* и ВПГ-1, 2 методом ПЦР, а также герпесвирусных инфекций в орофарингеальной области. Так, при ПЦР гонорея была выявлена у 5 из 16 женщин, ВПГ-1, 2 — у 7, а при ПЦР материалов из орофарингеальной области у 14 пациенток были выявлены вирусные инфекции герпес-группы (ВЭБ, ВГЧ 6-го типа, ВПГ-1, 2), ассоциирующейся с рецидивирующим воспалительным процессом верхних отделов дыхательных путей.

При бактериологическом исследовании в мазках из цервикального канала и/или уретры оказалось, что в большинстве случаев у пациентов имела место микст-инфекция (две-три инфекции, а у одной пациентки — четыре инфекции). Обращает на себя внимание отличие в частоте выявления *N. gonorrhoeae* при ДНК-диагностике методом

ПЦР и бактериологическом исследовании: при бактериологическом исследовании *N. gonorrhoeae* выявлялась реже.

Таким образом, результаты обследования отражают давность инфекционно-воспалительного процесса, наличие морфологических изменений органов малого таза и клинических признаков выраженного иммунодефицита.

При обследовании мужчин из бесплодных пар оказалось, что наиболее часто у них выявлялась хламидийная инфекция (у 12 из 16 больных), как правило, в сочетании с микоплазмозом, уреоплазмозом и/или гонореей, гарднереллезом и др. Кроме того, у 10 больных при ПЦР материала с орофарингеальной области (соскоб из зева, слюна) были выявлены вирусные инфекции герпес-группы (ВЭБ, ВГЧ 6-го типа, ВПГ-1, 2).

При исследовании иммунной системы женщин со вторичным бесплодием определялись изменения в различных звеньях иммунитета, отражающие недостаточность иммунного ответа на инфекцию и являющиеся лабораторными признаками ВИД. В гуморальном звене иммунной системы отмечались дисиммуноглобулинемия, дефицит выработки IgG, преобладание продукции низкоавидных антител, невысокий уровень циркулирующих иммунных комплексов.

В среднем по группе уровень IgA, осуществляющий защитную функцию слизистых оболочек, был достоверно повышен по сравнению со значением у здоровых лиц. Уровень IgM также был повышен у большинства больных изучаемой группы. Однако содержание IgG, являющегося одним из основных факторов нейтрализации и выведения патогенов из организма, а также протективного иммунитета, в среднем по группе оказалось ниже показателя, характерного для здоровых лиц.

Только у 1/3 больных было отмечено высокое содержание IgG (в среднем, $1715,0 \pm 10,3$ мг %), в то же время у 50% из них содержание IgG, в среднем, было снижено до $950,71 \pm 15,3$ мг %, в остальных случаях оно оказалось сопоставимо с показателями у здоровых лиц (рис. 1).



Рис. 1. Уровни IgG у женщин со вторичным бесплодием (n=16) до лечения

Таким образом, у большинства женщин со вторичным бесплодием не наблюдалось повышения IgG в ответ на микст-инфекцию и наличие активного инфекционного воспаления в малом тазу, а также на наличие репликации герпесвирусных инфекций как в генитальном тракте, так и в орофарингеальной зоне.

В результате исследования титров и качества вырабатываемых антител класса IgG к бактериальным антигенам в исследуемой группе оказалось, что, несмотря на увеличение титров противобактериальных антител по сравнению с группой здоровых лиц, содержание высокоавидных (высокоактивных) антител у данного контингента больных резко снижено. Уровень циркулирующих иммунных комплексов, отражающий эффективность выведения чужеродного антигена из организма, в среднем, не превышал показатель группы здоровых, а почти у половины больных был ниже такового ($35,0 \pm 3,2$ усл. ед.).

Таким образом, по данным обследования, у большинства больных, страдающих вторичным бесплодием, была выявлена выраженная недостаточность гуморального звена иммунитета.

При исследовании основных субпопуляций лимфоцитов у больных со вторичным бесплодием были обнаружены нарушения, выражающиеся в дисбалансе между Т-хелперами CD4+ и цитотоксическими лимфоцитами (ЦТЛ) CD8+, недостаточном уровне естественных киллеров, дефиците активированных Т-лимфоцитов CD16+ (табл. 1).

Содержание основных субпопуляций лимфоцитов у пациенток со вторичным бесплодием и ВЗОМТ до лечения (n = 16)

Параметр	Обследуемая группа	Группа здоровых лиц (n = 32)	Норма
CD3+ -лимфоциты, %	70,34 ± 2,0	75,62 ± 1,10	72 - 88
CD4+ -лимфоциты, %	38,10 ± 1,4	42,31 ± 1,45	39 - 19
CD8+ -лимфоциты, %	28,16 ± 2,3	30,53 ± 1,28	26 - 36
ИРИ CD4+/CD8+	1,35 ± 0,07	1,39 ± 0,02	1,2 - 1,8
NK-CD16+ -лимфоциты, %	11,6 ± 1,2	14,18 ± 1,25	10 - 16
HLA-DR-лимфоциты, %	11,22 ± 1,4	12,53 ± 1,32	10 - 16
CD11 b+ -лимфоциты, %	8,0 ± 21	116,34 ± 2,12	13 - 22

Из таблицы 1 видно, что в среднем по группе отмечается тенденция к снижению процентного содержания основных субпопуляций лимфоцитов.

При структурном анализе параметров Т-звена иммунитета (рис. 2) у половины больных было отмечено достоверное снижение уровня CD4+ лимфоцитов (в среднем, до $30,36 \pm 0,5\%$), в то время как повышение уровня CD4+ лимфоцитов выявлено только у 21 % женщин.

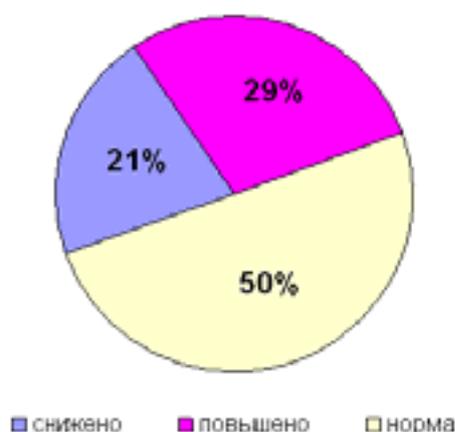


Рис. 2. Уровни Т-хелперов у женщин со вторичным бесплодием (n=16).

Таким образом, почти у 80% обследуемых женщин уровень CD4+ лимфоцитов был ниже или в пределах нормы, что отражает отсутствие ответа Т-хелперов на активную микст-инфекцию у этих больных. Этот факт подтверждается снижением числа клеток, несущих рецептор «поздней активации» HLA-DR+. У 59% женщин с вторичным бесплодием уровень HLA-DR+лимфоцитов, отражающих продукцию ИЛ-2, снижен и у 27 % он не отличается от показателей здоровых лиц (рис. 3).

В то же время только у 14 % больных наблюдалось повышение уровня HLA-DR⁺-лимфоцитов и, соответственно, увеличение продукции ИЛ-2, необходимого для нормального иммунного ответа. Известно, что ИЛ-2 является одним из ключевых звеньев цитокиновой сети. ИЛ-2 активирует процессы пролиферации и дифференцировки Т-лимфоцитов и естественных киллеров, повышает активность моноцитов, а также способность плазматических клеток секретировать Ig и цитокины, регулирует экспрессию на клетках важнейших активационных рецепторов.



Рис. 3. Уровни HLA-DR⁺-лимфоцитов у женщин со вторичным бесплодием (n=16).

Сходные нарушения были обнаружены при исследовании содержания HLA-DR⁺-лимфоцитов (рис. 4), что косвенно отражает недостаточность продукции ИЛ-2.

Таким образом, у большинства больных с вторичным бесплодием и ВЗОМТ отмечается недостаточность системы специфической цитотоксичности, так как увеличение ЦТЛ и HLA-DR⁺-лимфоцитов в ответ на активную микст-инфекцию наблюдается лишь у 14 % пациенток. Также у половины больных выявлялась гипореактивность системы естественных киллеров.

При изучении ИФН-статуса у большинства больных были обнаружены признаки недостаточности ИФН-генеза (табл. 2). В среднем по группе уровень сывороточного ИФН оказался повышен по сравнению с нормой в связи с хронической персистенцией бактериально-вирусной инфекции.

Однако повышение наблюдалось только у 1/3 больных этой группы. Продукция α -ИФН в ответ на стимул была достоверно снижена более, чем у половины больных. Стимулированная выработка γ -ИФН, в среднем, по группе также была меньше показателя группы контроля. Выявленные изменения в системе ИФН отражают недостаточность этой системы и требуют адекватной корригирующей терапии.

Таблица 2

Исходное состояние системы ИНФ у пациенток с ВЗОМ (n=16)

Параметры	Значения в обследуемой группе	Норма: средние значения группы здоровых добровольцев
Сывороточный интерферон, МЕ/мл	7,7 ± 1,8	4,1 ± 0,04
Стимулирующая продукция α-ИНФ	76,8 ± 12,8	11,26 ± 4,3
Стимулирующая продукция α-ИНФ	24,0 ± 2,4	36,0 ± 0,8

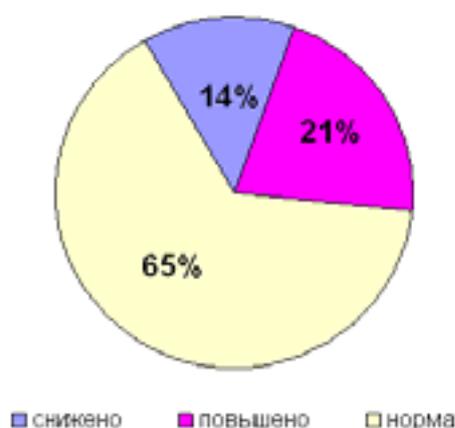
* Различия в группах достоверны ($p < 0,05$)

Рис. 4. Уровни цитотоксических лимфоцитов CD8+ у женщин с вторичным бесплодием (n=16).

Выявленные отклонения в работе иммунной системы в виде дисиммуноглобулинемии, нарушения выработки Ig, снижения активности вырабатываемых антител, дефицита ЕК, активированных Т-лимфоцитов, снижения продукции ИНФ (у многих женщин был комбинированный ВИД) явились показанием для проведения детоксикационной, антиоксидантной терапии с дальнейшим подключением иммунокорригирующей терапии. Выбор необходимых иммуномодуляторов для индивидуальной схемы лечения производился в зависимости от пораженного звена (звеньев) иммунной системы больного.

В ходе комплексного программного лечения всем пациентам проводилось динамическое клинико-лабораторное обследование, включая 3—6-месячный период после окончания лечения. Так, по результатам трехкратного лабораторного обследования в динамике после программного лечения и через 3 и 6 мес. выявлявшиеся ранее

инфекции у женщин с вторичным бесплодием и ВЗОМТ обнаружены не были. Надо отметить, что в процессе терапии при активации иммунной системы отмечались периоды обострения имеющихся инфекций, на этом фоне находили другие ИППП, не выявляемые ранее (по-видимому, из скрытых очагов), например, гонорейю и хламидиоз, обострение герпесвирусной инфекции, вызванной ВПГ-1, 2. С учетом полученных результатов можно полагать, что временное усиление воспалительного процесса на фоне восстановления и активации тех или иных звеньев иммунитета представляет собой важный фактор для элиминации инфекции.

После окончания терапии у всех пациентов отмечались улучшения клинического состояния и ряда параметров иммунного статуса. Так, уровни IgA и IgM снижались до нормальных значений у большинства больных. Содержание IgG у больных с исходно измененными показателями (повышение или понижение по сравнению с показателями контрольной группы) нормализовалось (до $1160,4 \pm 15,2$ и $1310,0 \pm 20,3$ мг%, соответственно). Повышенный титр антибактериальных антител класса IgG после терапии снизился до нормальных величин. Также после лечения у многих пациенток нормализовалась продукция высокоавидных (т. е. функционально полноценных) антител класса IgG. В ходе терапии наметилась тенденция к увеличению содержания ЦТЛ CD8+ у лиц с исходным их снижением.

Лечение мужчин из бесплодных пар за этот период также было успешным. Сроки лечения мужчин составили от 0,6 года до 2,5 лет. Планирование беременности рекомендовалось при устойчивом отсутствии инфекций в исследуемых материалах в динамике, ремиссии ВЗОМТ. После проведенного комбинированного общего и местного лечения у 10 пациенток наступила беременность, окончившаяся рождением доношенных детей; у 2 женщин были повторные беременности, в результате родились здоровые доношенные дети, у одной пациентки — срок беременности на данный момент составил 36 нед., 2 пациентки — на стадии планирования беременности, у 3 женщин (3 пар) комбинированная терапия продолжена.

Таким образом, проведение комплексного этиопатогенетического лечения (системного и местного), включающего индивидуально подобранную программную иммунокоррекцию и иммунореабилитацию на фоне общего оздоровления и лечения осложнений/маркеров ВИД и сопутствующих заболеваний, привело у большинства женщин со вторичным бесплодием к восстановлению репродуктивной функции и позволило им родить здоровых детей.

Литература:

1. Чеботарев В.В., Гоннова Л. Н., Беляева Н. В. и др. Отечественные и зарубежные взгляды на лечение воспалительных заболеваний органов малого таза//Инфекции, передаваемые половым путем. 1999. №6. С. 28-31.
2. Агаджанова А.А. Современные методы терапии больных с привычным невынашиванием беременности// РМЖ. 2003. Т. 11. № I.
3. Яглов В.В. Воспалительные заболевания органов малого таза//Гинекология. 2001. Т. 1. № 3.
4. Тихомиров А.Л. Современное лечение воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин с использованием офлоксацина//Гинекология. 2000. Т. 2. № 6.
5. Молочков В.А., Ильин П. И. Хронический уретритогенный простатит. М.: Медицина. 1998.
6. Машкиллейсон А.Л., Мартынова В.Р., Гомберг М.А. и др. Урогенитальные хламидийные инфекции. Диагностика и лечение. М. 1996.
7. Кисина В.И. Урогенитальные инфекционные заболевания: современное состояние проблемы//Consilium Medicum. 2001 Т. 3. №7.
8. Тихомиров А.Л., Юдаев В.Н., Лубнин Л.А. Современный алгоритм терапии воспалительных заболеваний половой системы//РМЖ. 2003. Т. 11. № 1.
9. Малашенкова И.К., Дидковский Н.А. Принципы иммунокорригирующей терапии вторичных иммунодефицитов, ассоциированных с хронической вирусно-бактериальной инфекцией//РМЖ. 2002. Спец. вып. Т. 10. № 21. С. 973-977.
10. Системная энзимотерапия//Под ред. В.И. Мазурова, А.М. Лида, Ю.И. Стернина. СПб.: Моби Дик, 1997.
11. Бабаченко И.В., Егорова В.Н., Козлов В.К. Рекомбинантный интерлейкин-2 человека. СПб., 2001. С. 46.
12. Малашенкова И.К., Дидковский Н.А., Левко А.А. К вопросу о роли индивидуального подбора иммунокорректоров//Фарматека.2004. С. 118-122.

СОДЕРЖАНИЕ

Предисловие.....	3
Клиническая эффективность комплексной терапии аденомиоза с использованием Ронколейкина А.Е. Лузум, И.И. Куценко, Р.А. Ханферян	5
Комплексное лечение аденомиоза с применением Ронколейкина у больных, страдающих бесплодием А.Е. Хорольская, И.И. Куценко, В.А. Хорольский	13
Опыт использования Интерлейкина-2 (Ронколейкина) в комплексном лечении наружного генитального эндометриоза С.А. Сельков, Н.Л. Крамарева	15
Опыт применения Ронколейкина в комплексной терапии наружного генитального эндометриоза А.Г. Чобанян, А.Е. Хорольская, И.И. Куценко	17
Новые подходы к комплексной терапии рецидивирующих вульвовагинальных кандидозов И. И. Куценко, Е. И. Назаренко, В. А. Закиева, И. О. Боровиков	19
Цитокины в терапии рецидивирующих вульвовагинальных кандидозов В.А. Закиева, И.И. Куценко, И.О. Боровиков, Е.И. Назаренко, Л.А. Холина	24
Комплексная терапия урогенитального микоплазмоза у женщин И.И. Куценко, И.О. Боровиков, В.А. Закиева, Е.И. Назаренко	26
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.....	35
Местный иммунитет и локальная иммунотерапия шейки матки А.А. Олина, В.М. Падруль	37
Иммунотерапия рецидивирующих папилломатозных инфекций рекомбинантным Интерлейкином-2 (Ронколейкин) М.Р. Щербань, С.А. Галустян	47
Индивидуальная иммунокоррекция в комплексном лечении вторичного бесплодия И.К. Малашенкова, А.В. Ледов, И.Н. Зуйкова, Ж.Ш. Сарсания, Н.А.Дидковский	49

Подписано в печать 26.04.2007
Гарнитура «Таймс». Печать офсетная
Тираж 1000 шт., заказ № 12/3030.
Отпечатано в типографии «Новая Альтернативная Полиграфия»
199155, г. С-Пб, переулок Декабристов, д. 7.

