

## Применение локальной цитокинотерапии в акушерско-гинекологической практике

Н.В. КОРЕЕВА, д.м.н., проф. Ю.Э. ДОБРОХОТОВА

Кафедра акушерства и гинекологии №2 лечебного факультета (зав. — проф. Ю.Э. Доброхотова) Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, Москва

### Use of local cytokine therapy in obstetric/gynecologic practice

N.V. KOREEVA, YU.E. DOBROKHOTOVA

Obstetrics and Gynecology Department Two, Faculty of Therapeutics, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

В патогенезе многих заболеваний, в том числе гинекологических, значительная роль отводится нарушениям в системе иммунитета. В настоящее время все более широкое применение находят препараты патогенетического действия, терапевтические эффекты которых осуществляются через регуляцию патологических процессов с помощью физиологических механизмов в организме. Особенностью применения цитокинотерапии является ее влияние на патогенез различных заболеваний. Локальная цитокинотерапия повышает эффективность комплексного лечения за счет нормализации местного иммунного ответа, уменьшения выраженности воспалительной реакции, улучшения репаративных процессов. Комбинированная терапия с использованием пролонгированной местной цитокинотерапии препаратом суперлимф способствует увеличению процента излечиваемости, уменьшению процента рецидивирования заболевания.

*Ключевые слова:* нарушения в системе иммунитета, хронические инфекционно-воспалительные заболевания матки и придатков, нарушения репарации тканей после акушерско-гинекологических хирургических вмешательств, локальная цитокинотерапия, суперлимф, иммуномодулятор.

Immunity system disorders play a considerable role in the pathogenesis of many diseases, including gynecological ones. The anti-pathogenic drugs, the therapeutic effects of which occur by regulating the pathological processes via physiological mechanisms in the body, are being used more and more now. The specific feature of cytokine therapy is its impact on the pathogenesis of different diseases. Local cytokine therapy enhances the efficiency of combination treatment, by normalizing a local immune response, reducing the magnitude of an inflammatory response, and improving reparative processes. Combination therapy using prolonged local cytokine therapy with superlymph promotes higher cure rates and lower recurrence rates.

*Key words:* immunity system disorders; chronic infectious and inflammatory diseases of the uterus and appendages; impaired tissue repair after obstetric/gynecological surgical interventions, local cytokine therapy, superlymph, immunomodulator.

За последние годы отмечается рост гинекологической заболеваемости, в том числе иммунозависимых заболеваний с преобладанием хронических патологических процессов. Особую озабоченность вызывают крайне негативные тенденции в изменении состояния здоровья детей и подростков, определяющих в дальнейшем репродуктивное здоровье нации. Так, доля абсолютно здоровых девочек снизилась за последние десять лет с 28,6 до 6,3%; 75% старшеклассниц имеют различные хронические соматические заболевания, а к началу репродуктивного периода каждый подросток имеет, по крайней мере, одно хроническое заболевание. В 2 раза увеличилась и частота гинекологической патологии среди старшеклассниц. Все это приводит к увеличению числа заболеваний у беременных, а следовательно, к осложненному течению гестационного процесса, родов и послеродового периода, нарушению сократительной функции матки.

По данным ВОЗ, ежегодно в мире регистрируется более 300 млн случаев урогенитальных воспалительных заболеваний, обусловленных инфекциями, передаваемыми половым путем (ИППП), в целом ИППП вызывают 40—60% всех воспалительных заболеваний урогенитального

тракта у женщин, значительно нарушая при этом состояние микробиоценоза влагалища, вызывая обильный рост условно-патогенной микрофлоры [3, 4]. При этом необходимо отметить, что хронизация инфекционного процесса возникает в 50—70% случаев. Причиной повторного инфицирования и рецидивирования генитальных инфекций являются нарушения локальной противoinфекционной резистентности слизистой оболочки влагалища на фоне развития вторичного иммунодефицита.

В патогенезе многих заболеваний значительная роль отводится нарушениям в системе иммунитета. По современным представлениям, воспалительные гинекологические заболевания характеризуются развитием вторичной иммунной недостаточности. При этом наиболее выраженные изменения наблюдаются в определенных звеньях иммунитета: страдает функциональная активность моноцитов/макрофагов, нейтрофилов, наблюдается дефект системы интерферонов, происходит изменение баланса про- и противовоспалительных цитокинов.

В связи с этим в последние годы большое внимание уделяется использованию цитокинов в качестве лекарственных средств. В настоящее время все более широкое

применение в клинике находят препараты патогенетического действия, терапевтические эффекты которых осуществляются через регуляцию патологических процессов в организме с помощью физиологических механизмов. Перспективным направлением в этой области является топическая цитокиноterapia. По своей сути цитокины являются универсальными медиаторами межклеточных взаимодействий, т.е. теми молекулами, при помощи которых клетки иммунной системы и других систем организма «общаются» друг с другом. Биологическая роль этих регуляторных пептидов неоспорима при развитии широкого круга патофизиологических процессов: повреждения и воспаления тканей, а также процессов репарации и регенерации [2—4].

Особенностью цитокиноterapia является физиологичность действия, в то же время она влияет на патогенез различных заболеваний, нормализацию деятельности иммунитета. При недостаточности механизмов активации клеток применение цитокинов как терапевтического средства приводит к усилению функциональной активности клеток иммунной системы, и при гиперактивности этих клеток дополнительная доза цитокинов вызывает снижение их деятельности. Естественно, что такое действие обосновывает применение цитокинов при широком круге заболеваний [3].

Положительным результатом применения локальной цитокиноterapia в составе комплексной явилась регуляция уровня выделения доминирующих представителей микробиоценоза влагалища и шейки матки — лактобактерий и бифидобактерий, которой не наблюдалось в группах обследованных больных без применения локальной цитокиноterapia. Кроме того, только в этих группах полностью исчез ранее имевшийся избыточный рост условно-патогенной микрофлоры.

Локальную цитокиноterapia применяют при лечении заболеваний различной этиологии, сопровождающихся воспалением и нарушением репарации, а также в терапии воспалительных заболеваний, сопровождающихся развитием локального иммунодефицита.

Критериями применения цитокиноterapia при различных гинекологических заболеваниях является наличие хронических рецидивирующих инфекций бактериальной и вирусной природы различных отделов мочеполовой системы, нарушение репаративных процессов в коже и слизистых оболочках в тканях после оперативного вмешательства, травмы, воспалительных заболеваний органов малого таза, матки. Эти заболевания сопровождаются не только системными иммунными нарушениями, но и дефектами иммунных процессов в слизистых оболочках и тканях репродуктивного тракта женщин. Эффективность локального применения препарата суперлимф исследована при комплексной терапии больных с хроническими воспалительными заболеваниями: сальпингоофоритами, эндометритами, вирусными и бактериальными инфекциями уrogenитального тракта. Препарат применялся также для профилактики и лечения гнойно-септических осложнений после кесарева сечения и корригирующих операций промежности, эндоскопического лечения трубно-перитонеального бесплодия, при лечении больных с заболеваниями шейки матки, в том числе с наличием папилломавирусной инфекции (ПВИ), цитомегалии, герпесвирусных инфекций, с бактериальными вагинозами, папилломами и кондиломами наружных половых органов.

Терапия цитокинами улучшает заживление на всех стадиях раневого процесса, регулирует синтез коллагена и пролиферативную активность фибробластов кожи и слизистых оболочек.

Иммунотропный препарат суперлимф представляет собой стандартизированный комплекс цитокинов, среди которых определена активность интерлейкинов (ИЛ-1, 2, 6), фактора некроза опухолей  $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ), фактора, ингибирующего миграцию фагоцитов (МИФ), трансформирующего фактора роста (ТФР $\alpha$ ). Суперлимф является естественным комплексом биологически активных противомикробных пептидов и цитокинов, получаемых из свиных лейкоцитов, регулирующих врожденный (естественный) и приобретенный (адаптивный) иммунитет. Препарат оказывает прямое противомикробное действие. Молекулярный механизм заключается в увеличении концентрации внутриклеточных ионов кальция, в модуляции кислородного метаболизма фагоцитарных клеток с последующей их активацией. Препарат выпускается в свечах по 25 ЕД в 1 свече для вагинального или ректального введения, а также в форме лиофилизата для приготовления раствора для местного и наружного применения в ампулах по 0,1 мг.

Суперлимф — естественный комплекс природных пептидов (цитокинов) разработан на кафедре иммунологии в Российском государственном медицинском университете. Изучение механизма действия и клинической эффективности препарата проводилось более 15 лет. Обладает широким спектром биологической активности, регулирующей иммунные процессы. Не вызывает побочных эффектов, безвреден для организма.

Противопоказаниями к применению цитокин-терапии являются индивидуальная непереносимость, глубокие свищи, температура тела выше 38 °С, а также наличие в анамнезе повышенной чувствительности к белкам свиного происхождения.

#### **Комплексная терапия фоновых заболеваний шейки матки**

Патология шейки матки является наиболее часто встречающейся, преимущественно у женщин молодого возраста и имеет склонность к затяжному течению и рецидивированию после проведенного лечения. Фоновые заболевания шейки матки занимают в структуре гинекологической патологии одно из ведущих мест и несут риск развития предраковых изменений и рака шейки матки, который продолжает занимать одно из ведущих мест в структуре онкологической заболеваемости [1]. Фоновые заболевания шейки матки также ведут к существенному снижению фертильности и ухудшению качества жизни больных [5]. В целом доброкачественные патологические процессы в шейке матки составляют около 55% заболеваний у гинекологических больных и около 80% в структуре патологии шейки матки. В структуре собственно фоновых процессов шейки матки ведущее место занимают эктопии, частота которых составляет 38,8%, а у нерожавших женщин до 25 лет — до 54,2%.

Проблема лечения фоновых заболеваний шейки матки в аспекте профилактики развития рака шейки матки остается актуальной проблемой.

Несмотря на наличие многочисленных методов лечения, рецидивирование фоновых процессов шейки матки остается на высоком уровне. Эти заболевания, как правило, сопровождаются не только системными иммунными

нарушениями, но и дефектами иммунных процессов в слизистых оболочках и тканях репродуктивного тракта женщин. Исходя из вышеизложенного, своевременной является разработка комплексных методов лечения и профилактики фоновых процессов шейки матки.

Клинический эффект выражается в ликвидации воспаления и активации репаративных процессов, обусловленных повышением фагоцитарной активности клеток иммунной системы, активацией цитотоксичности, выработкой цитокинов (ИЛ-1, ФНО- $\alpha$ ), антиоксидантной активностью препарата.

Под влиянием комплекса цитокинов регулируется синтез коллагена и пролиферативная активность фибробластов. Регуляция всех стадий раневого процесса естественным комплексом цитокинов обеспечивает ранозаживляющий эффект препарата.

Важным аспектом действия комплекса цитокинов (суперлимф) являются не только регуляция иммунных и регенеративных процессов, но и контроль спектра микрофлоры (бактерии и в том числе вирусы). Кроме того, суперлимф блокирует репликацию ВПГ-1 в культуре эпителиальных клеток человека.

Положительным результатом применения локальной цитокинотерапии в составе комплексной терапии явилась нормализация уровня выделения доминирующих представителей микробиоценоза влагалища и шейки матки — лактобактерий и бифидобактерий, которой не наблюдалось в группах обследованных больных без применения цитокинотерапии. Кроме того, только в этих группах полностью исчез ранее имевшийся избыточный рост условно-патогенной флоры. В результате проведенного лечения у всех обследованных больных наблюдалась тенденция к восстановлению нарушений микробиоценоза влагалища. Длительность эффекта проведенного комплексного лечения фоновых заболеваний в сочетании с ИППП, была подтверждена в ходе контрольного кольпоскопического исследования обследованных больных спустя 6 мес от начала лечения.

Суперлимф применяют в терапии заболеваний различной этиологии, сопровождающихся воспалением и нарушением репарации, острых и хронических воспалительных заболеваний, связанных с развитием локального иммунодефицита: поражении шейки матки вирусом папилломы человека (ВПЧ), цитомегаловирусом и вирусом герпеса, для комплексного лечения поражения шейки матки вирусом герпеса в сочетании с заболеваниями шейки матки, в том числе осложненными бактериальной и вирусными инфекциями, лечения и профилактики гнойно-септических осложнений и, в том числе, после операционного воздействия, эктопии шейки матки, эндоцервикозов, цервицитов, кондилом, папиллом наружных половых органов [5, 6].

Суперлимф используется для местного применения в виде вагинальных свечей 25 мкг (1 свеча) до операции и после нее 1 раз в сутки в течение 5 дней.

Для лечения рецидивирующих заболеваний шейки матки суперлимф 25 ЕД применяют вагинально по 1 суппозиторию 1 раз в сутки (на ночь) после корригирующего воздействия. Длительность курса до 5—7 дней, используют 1—2 курса. С целью профилактики рецидивов возможны повторные курсы через 1—3 мес. Для профилактики рецидива применяют суперлимф 10 ЕД по 1 суппозиторию 1 раз в сутки вагинально. Длительность курса 7—10 дней.

## Роль цитокинов в прогнозе и профилактике онкологического процесса

Тенденцией настоящего времени является значительный рост заболеваемости среди молодых женщин, представляющих не только репродуктивнозначимую часть населения, но и активную в социальном отношении группу. При этом в возрастной группе от 20 до 40 лет рак шейки матки является основной причиной смерти среди всех больных злокачественными новообразованиями женской половой сферы, достигая 60%. Общеизвестно, что проблема цервикальных опухолей связана не только с устойчиво высокой заболеваемостью раком, но и с трудностями диагностики эпителиальных дисплазий, представляющих собой один из этапов малигнизации цервикального эпителия. По мнению экспертов ВОЗ, рак шейки матки — полностью предотвратимое заболевание, если оно выявлено на стадии предрака.

Учитывая потенциальный риск злокачественной трансформации эпителия шейки матки, определяющую роль выделяют для прогностических критериев возникновения и развития цервикальных неоплазий.

В последние годы резко увеличивается заболеваемость ПВИ, характеризующаяся высокой контагиозностью. У ПВИ отмечается способность к инициации злокачественных опухолей в организме, в частности, карциномы. Цервикальная ПВИ является предшественником неопластических изменений в шейке матки. Считается, что данные процессы возникают у больных с иммуносупрессией. Специфических противовирусных препаратов для лечения ПВИ не существует, в связи с чем только правильно подобранная комплексная терапия приводит к полному исчезновению кондилом, в том числе ВПЧ высокого онкогенного типа.

Доказано, что наличие ПВИ способствует возникновению предраковых заболеваний, но инфицирование ВПЧ далеко не всегда вызывает развитие неопластического процесса. Известно, что развитие неопластического процесса, порой в сочетании с ВПЧ, сопровождается нарушениями иммунитета и гемостаза. Цитокины обеспечивают взаимодействие между клетками иммунной, фагоцитарной систем и гемостазом. У больных со слабыми и умеренными дисплазиями шейки матки по сравнению с показателями у здоровых женщин обнаружено 5-кратное повышение концентраций ИЛ-1 $\alpha$  и ИЛ-1 $\beta$  ( $p < 0,001$ ) на фоне относительно низкого уровня ИЛ-8 и ФНО- $\alpha$ . Одновременно с этим в другой группе больных обнаружено значительное повышение в сыворотке крови не только молекул семейства ИЛ-1, но также молекул ИЛ-8 и ФНО- $\alpha$  ( $p < 0,001$ ). Повышение уровня провоспалительных цитокинов обусловлено стимуляцией макрофагов опухолевыми антигенами и может служить косвенным показателем активации системы гемостаза, а экспрессия тканевого фактора в свою очередь может отражать степень стимуляции иммунокомпетентных клеток.

Таким образом, можно предполагать, что по уровню цитокинов и экспрессии тканевого фактора у больных с тяжелыми дисплазиями и раком шейки матки можно косвенно судить о степени злокачественности опухолевого процесса и оценивать эффективность проводимого лечения [6].

Топическая цитокинотерапия суперлимфом является патогенетически обоснованной при лечении ПВИ, поскольку препарат оказывает как прямое противовирусное, так и иммуномодулирующее действие.

Работа по изучению эффективности включения суперлимфа в комплексную терапию ПВИ проводилась на базе Московского городского центра ДНК-исследований доцентом, к.м.н. Т.А. Красновой.

Обследуемые группы: 30 пациенток, страдающих ПВИ, комплексное лечение с применением суперлимфа, и контрольная группа — 20 больных с той же патологией без применения цитокинотерапии.

Средний возраст больных — 22,5 года (от 17 лет до 41 года). Все пациентки предъявляли жалобы на зуд, жжение в области гениталий, промежности, наличие белей, рези при мочеиспускании, диспареунию. У 70% пациенток в обеих группах выявлены другие ИППП: микоплазменная инфекция, хламидиоз, герпетическая и цитомегаловирусная инфекция, бактериальный вагиноз.

Диагностика ПВИ базировалась на выявлении ВПЧ методом полимеразной цепной реакции. Мазки брали как с места локализации кондилом, так и обязательно с шейки матки. Определяли ВПЧ высокого онкогенного риска (16-й, 18-й типы) и ВПЧ низкого риска (6-й, 11-й, 44-й типы). Проводилась расширенная кольпоскопия, цитологическое исследование с экто- и эндоцервикса (Пап-тест).

Указанные исследования проводили до лечения и ежемесячно после комплексной терапии в течение 4 мес.

В результате проведенного обследования у 90,2% пациенток выявлен ВПЧ как высокого, так и низкого онкогенного риска. При цитологическом исследовании у 20% пациенток обнаружены характерные для ВПЧ-поражения шейки матки признаки — койлоцитоз.

Для лечения больных с ПВИ использовали комбинированную терапию, сочетающую системное и местное лечение. В качестве местной терапии использовали химическую коагуляцию для удаления кондилом.

Препарат суперлимф — суппозитории, содержащие 25 мкг активной субстанции, вводили ежедневно в течение 10 дней, чередуя интравагинальное и ректальное введение через день.

Исчезновение кондилом наблюдалось у всех пациенток обеих групп в течение 2 нед после окончания лечения. Рецидив кондиломатоза выявлен у 15% пациенток в течение ближайших 3 мес после проведенной терапии в группе без применения локальной цитокинотерапии. В опытной группе рецидив выявлен только у 1 (3,3%) пациентки [3, 6].

#### **Роль цитокинов в невынашивании беременности**

В настоящее время проблема невынашивания беременности, в частности неразвивающейся беременности, остается значимой в структуре репродуктивных потерь. Удельный вес данной патологии в структуре репродуктивных потерь довольно высок — 10—20% [4].

Иммунные аспекты невынашивания беременности в 40—50% случаев проявляются в виде патологических изменений на различных уровнях иммунной системы, а также неадекватной реакцией организма матери на отцовские антигены (аллогенный иммунный ответ). Установлено, что в большинстве случаев прерывание беременности опосредуют естественные киллеры (ЕК) и макрофаги [8].

Эндометрий женщин, которые не имели повторных выкидышей, продуцирует Th2 (цитокины ИЛ-4 и ИЛ-6), тогда как цитокины, продуцируемые Th1 (типа ИЛ-2, ИЛ-12 и ИФН $\gamma$ ), преобладают в эндометрии женщин, страдающих привычным невынашиванием неясной этиологии [9].

Провоспалительные цитокины (ИФН- $\gamma$  и ФНО- $\alpha$ ) стимулируют апоптоз ворсинчатого цитотрофобласта. ИЛ-2 может повреждать трофобласт, способствуя превращению ЕК в лимфокинактивированные киллеры (ЛАК) [7].

ИФН- $\gamma$  активирует макрофаги к продукции ФНО- $\alpha$  и ИЛ-12, которые в свою очередь стимулируют ЕК. Синтезированный макрофагами ИЛ-1 активирует Т-клетки и способствует дальнейшей продукции цитокинов. Высвобождение цитокинов Th1, ФНО- $\alpha$  и ИЛ-2 превращает ЕК в ЛАК-клетки. Высокие уровни ИЛ-1, ИФН- $\gamma$  и ФНО- $\alpha$  активируют свертывание крови, которой снабжается развивающийся эмбрион.

Таким образом, персистенция в эндометрии условно-патогенных микроорганизмов и вирусов приводит к активации иммунопатологических процессов, повышенному синтезу провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 $\beta$ , ИФН- $\gamma$  и ФНО- $\alpha$  и ИЛ-6), что служит препятствием для создания в предимплантационный период локальной иммуносупрессии, которая необходима для формирования защитного барьера и предотвращения выкидыша. В связи с этим выздоровление и реабилитация больных с синдромом потери плода могут быть связаны не только с элиминацией возбудителя, но и с восстановлением дефектов иммунной реактивности при применении различных иммунотерапевтических препаратов.

#### **Локальная цитокинотерапия в комплексной терапии хронических сальпингоофоритов**

Проблеме хронических воспалительных заболеваний придатков матки придается большое значение в связи с ростом их удельного веса в структуре гинекологической патологии и с высокой частотой осложнений. В последнее время преобладают вялотекущие хронические сальпингоофориты (ХСО) с частыми рецидивами, плохо поддающиеся лечению.

Характерной особенностью ХСО является преобладание смешанных полимикробных аэробно-анаэробных процессов с трансмиссивными возбудителями второй генерации (хламидии, микоплазмы, генитальный герпес и др.)

Работа по изучению эффективности включения суперлимфа в комплексную терапию ХСО различной этиологии проводилась на базе кафедры акушерства и гинекологии Российского государственного медицинского университета к.м.н. И.Н. Растегаевой под руководством д.м.н., проф. Н.В. Стрижовой и д.м.н. О.Н. Шегловитовой.

При изучении показателей клеточного и гуморального иммунитета у пациенток с ХСО отмечены следующие отклонения: умеренный лимфоцитоз с повышением уровня Т-хелперов и снижением цитотоксических Т-лимфоцитов, повышение бактерицидной активности нейтрофилов и их адгезивных свойств, и в то же время снижение фагоцитарной функции. Выявлен дисбаланс в выработке интерферона (ИФН) в организме за счет снижения способности лейкоцитов продуцировать ИФН- $\gamma$  и ИФН- $\alpha$ . Лечение антибиотиками приводит к усилению этого дефицита. При изучении локальных иммунных процессов слизистой оболочки репродуктивного тракта у пациенток с ХСО преимущественно вирусной этиологии выявлено уменьшение секреторного IgA за счет увеличения почти в 2,5 раза содержания IgG и IgM. Длительная персистенция урогенитальной инфекции, вызывая воспаление, наруша-



ет барьерную функцию влагалища и цервикального канала, способствуя транссудации иммуноглобулинов из воротки крови, угнетая местный синтез секреторного IgA.

При бактериологическом исследовании посевов отделяемого уретры, цервикального канала и содержимого влагалища в 85,3% случаев обнаружен рост условно-патогенных микробов (стафилококки, энтерококки, стрептококки). У большинства пациенток выявлен неблагоприятный преморбидный фон, а именно: высокая частота перенесенных инфекционных и хронических экстрагенитальных заболеваний.

Суперлимф применяли в виде свечей 25 ЕД (25 мкг) вагинально на ночь по одной свече в течение 7—10 дней.

#### **Применение цитокинов в комплексной терапии герпесвирусной и цитомегаловирусной инфекции**

Противовирусный эффект локальной цитокинотерапии обусловлен как прямым ингибирующим действием препарата на репликацию вируса герпеса, так и опосредованным через активацию цитотоксических клеток-эффекторов. Вследствие стимуляции клеток макрофагально-моноцитарного ряда активируются механизмы как клеточного, так и гуморального иммунного ответа.

В настоящее время герпесвирусным инфекциям отводится значительная роль в возникновении различных заболеваний у женщин репродуктивного возраста, в том числе акушерских осложнений, а также перинатальной патологии. Характерной особенностью поражений при герпесвирусной инфекции являются высокий контактный инфекционный индекс и хроническое течение с тенденцией к прогрессированию и формированию иммуносупрессивного состояния. Кроме того, все чаще диагностируются стертые, вялотекущие формы заболевания, способствующие дальнейшему неконтролируемому распространению герпесвирусной инфекции.

В комплексной терапии больных генитальным герпесом наблюдались тенденции включения иммуномодулирующих препаратов, применение которых патогенетически обосновано. Топическая цитокинотерапия оказывает прямое противовирусное действие. Показано, что такого рода препарат в зависимости от дозы задерживает или практически полностью ингибирует репродукцию ВПГ-1 в первичной культуре эндотелиальных клеток человека, а также оказывает и иммуномодулирующее действие, опосредованное через активацию фагоцитарных клеток [3, 4].

При изучении локального спектра цитокинов в слизи цервикального канала было зарегистрировано иммуномодулирующее действие суперлимфа на содержание цитокина ИЛ-8, который стимулирует функциональную активность лейкоцитов в очаге воспаления, что также может быть значительным для осуществления терапевтического эффекта препарата.

Оценивая эффективность проводимого комплексного лечения, следует отметить, что сроки купирования рецидива атипично протекающего генитального герпеса наблюдались у 87,5% пациенток после 5 сеансов локальной интерцервикальной терапии суперлимфом. При этом в цервикальном канале шейки матки переставал идентифицироваться антиген ВПГ. Важно подчеркнуть, что у 62,5% больных данной группы к 3—5-му сеансу терапии суперлимфом исчезало ощущение локального дискомфорта, мелкие трещины на слизистой оболочке гениталий купировались к 4—5-му сеансу лечения.

У пациенток с сочетанной ВПГ- и ЦМВ-инфекцией вирусологическое исследование не выявило наличия антигена ЦМВ в цервикальном канале также после 5 сеансов интрацервикального лечения.

Особенно важным в аспекте проведенной терапии являлся критерий, характеризующий сроки ремиссии. Так, значительное улучшение на фоне общего положительного состояния пациенток с расширением сроков ремиссии до 6—12 мес наблюдалось у 75% больных с атипичной формой герпесвирусной инфекции. Стабильная ремиссия в течение 8 мес определялась у 74% пациенток 2-й группы с сочетанной ЦМВ-инфекцией, при этом у 11,1% женщин наступила желанная беременность.

Анализируя полученные данные, можно заключить: терапевтический эффект, связанный с применением в локальной интрацервикальной терапии суперлимфа в комплексе базисного лечения, заключается в быстрой ликвидации явлений вирусного эндоцервицита, восстановлении механизмов резистенции, сдерживающих размножение вирусов герпеса в очаге инфекции. Применение топической цитокинотерапии суперлимфом позволило повысить эффективность базисного лечения и добиться стойкой ремиссии [3].

#### **Применение цитокинотерапии в послеоперационном периоде**

Особое внимание следует уделить лечению и профилактике гнойно-септических осложнений после кесарева сечения, эндоскопического хирургического лечения трубно-перитонеального бесплодия, после наложения швов на промежность. Эффективность проведенного лечения зависит не только от техники оперативного вмешательства, применяемого шовного материала, но и от возможности рецидивирования и обострения скрытых, хронических процессов. Причиной повторного рецидивирования инфекций являются нарушения локальной противинфекционной резистентности слизистых оболочек на фоне развития вторичного иммунодефицита.

Суперлимф является естественным комплексом биологически активных противомикробных пептидов и цитокинов, регулирующих врожденный (естественный) и приобретенный (адаптивный) иммунитет. Препарат оказывает прямое противомикробное действие, прямое противовирусное, иммуномодулирующее действие.

Однократное (во время эндоскопической операции) орошение органов малого таза раствором суперлимфа и внутримышечное введение иммунофана в течение 5 дней целесообразно использовать в комплексе с традиционной терапией для лечения и профилактики послеоперационных осложнений у больных с хроническими воспалительными заболеваниями органов малого таза в условиях применения лапароскопии.

Таким образом, комплексный состав суперлимфа не только позволяет расширить область его применения, но и максимально приближает его действие к физиологическому, так как в организме регулирующее действие цитокинов на клетки-мишени определяется не индивидуальной молекулой, а их композицией. Локальная цитокинотерапия не только восполняет дефицит цитокинов при различных заболеваниях, но и стимулирует синтез собственных цитокинов клетками организма, безвредна для организма, ее действие максимально приближено к физиологическому. Препарат, применяющийся для локальной цитокинотерапии, — суперлимф, является есте-

ственным комплексом биологически активных противомикробных пептидов и цитокинов, регулирующих врожденный (естественный) и приобретенный (адаптивный) иммунитет. В организме регулирующее действие цитоки-

нов на клетки-мишени определяется не индивидуальным пептидом, а композицией цитокинов. Будущее терапии цитокинами за комбинированным применением цитокинов в физиологических дозах.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Белокриницкая Т.Е., Витковский Ю.А., Пономарева Ю.Н., Мочалова М.Н., Ломнева Г.М. Фактор некроза опухолей  $\alpha$  и трансформирующий фактор роста  $\beta$  в регуляции апоптоза и пролиферации клеток при дисплазии и раке шейки матки. Цитокины и воспаление 2006; 1: 31—33.
2. Ковальчук Л.В., Лавров В.Ф., Ганковская Л.В., Эбралидзе Л.К., Баркевич О.А. Подавление цитопатического действия вируса герпеса простого 1-го типа комплексом природных цитокинов *in vitro*. Журн микробиол эпидемиол и иммунобиол 2005; 1: 57—60.
3. Кореева Н.В. Оптимизация комплексного лечения фоновых заболеваний шейки матки у женщин репродуктивного возраста: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М 2007; 23.
4. Кулаков В.В., Роговская С.И., Бебнева Т.Н. Папилломавирусная инфекция гениталий: Заболевания шейки матки, влагалища и вульвы: Клинические лекции. Под ред. проф. В.Н. Прилепской. М: МЕДпресс-информ 2005; 241—254.
5. Локтева И.А. Коррекция иммунофаном и суперлимфом нарушений функции фагоцитов у больных хроническими воспалительными заболеваниями органов малого таза в условиях применения лапароскопии: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М 2007; 20.
6. Новиков А.И., Кононов А.В., Ваганова И.Г. Инфекции, передаваемые половым путем и эктоцервикс. М: Медицина 2002; 176.
7. Ho S., Winkler-Lowen B., Morrish D.W., Dakour J., Li H., Guilbert L.J. The role of Bcl-2 expression in EGF inhibition of TNF- $\alpha$ /IFN- $\gamma$ -induced villous trophoblast apoptosis. Placenta 1999; 20: 5—6: 423—430.
8. Khan G., Heggen D. Recurrent miscarriage-an updated Appraisal. The Female Patient 1998; 17: 4: 107—108.
9. Lim K.J., Odukoya O.A., Aijan R.A., Li T.C., Weetman A.P., Cooke I.D. Profile of cytokine mRNA expression in peri-implantation human endometrium. Mol Hum Reprod 1998; 4: 1: 77—81.