

Л.И. АНОХОВА<sup>1</sup>, Т.Е. БЕЛОКРИНИЦКАЯ<sup>1</sup>, А.В. ПАТЕЮК<sup>2</sup><sup>1</sup> ФГБОУ ВО Читинская государственная медицинская академия Минздрава России<sup>2</sup> ФГБОУ ВПО Забайкальский государственный университет, г. Чита

# ЭФФЕКТИВНОСТЬ, БЕЗОПАСНОСТЬ И ВОЗМОЖНОСТИ ИММУНОТРОПНОЙ ТЕРАПИИ

## ПРИ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ ЭНДОМЕТРИТАХ

Наряду с воздействием на возбудителя, важное значение в терапии пациенток с эндометритами имеет идентификация нарушений в иммунной системе и их коррекция. Установлено, что элиминация инфекционных агентов осуществляется клетками фагоцитарной системы, поэтому иммуномодуляторы, воздействующие на клетки моноцитарно-макрофагальной системы, являются оптимальным выбором для активации противоинфекционного иммунитета. Применение иммуномодуляторов – рекомбинантного человеческого интерлейкина-2 (Ронколейкин®, ИЛ-2) и Интерферона альфа-2b + Таурин + Бензокаин (Генферон®) в комплексе со стандартной терапией показало свою безопасность и эффективность при лечении пациенток с эндометритами после кесарева сечения.

**Ключевые слова:** Интерферон  $\alpha$ -2 $\beta$  + Таурин + Бензокаин, интерлейкин-2, пuerперий, кесарево сечение, иммунитет, гемостаз, эндометрит.

L.I. ANOKHOVA<sup>1</sup>, T.E. BELOKRINITSKAYA<sup>1</sup>, A.V. PATEYUK<sup>2</sup><sup>1</sup> Chita State Medical Academy of the Ministry of Health of Russia, Chita<sup>2</sup> Transbaikal State University, Chita

### EFFICIENCY, SAFETY AND POSSIBILITIES OF IMMUNOTROPIC THERAPY AFTER SURGICAL TREATMENT OF ENDOMETRIOSIS

The identification of the immune system disorders along with the impact on the causative agent and correction of such disorders is of great importance in the therapy of patients with endometritis. It has been established that the infectious agents are eliminated by the phagocytic system cells, therefore the optimal choice for the activation of anti-infective immunity are the immunomodulators acting on the monocyte-macrophage system cells. Use of immunomodulators: recombinant human interleukin-2 (Roncoleukin®, IL-2) and Interferon alfa-2b + Taurine + Benzocaine (Genferon®) in combination with the standard therapy showed its safety and efficiency in treating patients with endometritis after caesarean section.

**Keywords:** Interferon  $\alpha$ -2 $\beta$  + Taurine + Benzocaine, interleukin-2, puerperium, caesarean section, immunity, hemostasis, endometritis.

**В** современном акушерстве медико-социальная значимость инфекций обусловлена их существенным вкладом в формирование показателей материнской заболеваемости и смертности [1–3]. Несмотря на значительные успехи в диагностике и антимикробной терапии, согласно заключениям экспертов ВОЗ [4], в структуре материнской летальности в мире достаточно высок удельный вес послеродового сепсиса. В 2013 г. в России в структуре материнских потерь доля сепсиса составила 11,2%, в 2014 году – 10,7% [3]. Согласно данным С.С. Snyder, J.R. Barton et al. [5], частота тяжелого сепсиса с материнскими потерями ежегодно возрастает на 10% [6]. Определенную лепту в показатель вносят высокая частота кесарева сечения, поздний репродуктивный возраст матери, алиментарное ожирение, хронические заболевания, применение вспомогательных репродуктивных технологий, многоплодие, преэклампсия с преждевременной отслойкой плаценты и патологическая акушерская кровопотеря. Эндометрит после операции кесарева сечения является одним из часто встречающихся септических осложнений. Терапия пациенток с данным осложнением затруднена в связи с

большой раневой поверхностью и разнообразием патогенной микрофлоры родовых путей. Послеродовый эндометрит чаще протекает в легкой форме и заканчивается выздоровлением. Тем не менее тяжелое течение, сопровождающееся гнойно-резорбтивной лихорадкой и возможностью генерализации инфекции, отмечается в 25% наблюдений [2]. Известно, что развитие эндометрита во многом обусловлено исходным компроментированным состоянием иммунной системы матери [6] и сопровождается прогрессирующими нарушениями в состоянии клеточного и гуморального иммунитета [7–10]. Мы предположили, что использование препаратов, нормализующих клеточный и гуморальный иммунитет, может значительно улучшить результаты терапии пациенток с послеродовыми эндометритами. В частности, к таким средствам относится один из основных иммунных цитокинов – интерлейкин-2 (ИЛ-2), а также интерферон альфа-2 $\beta$  (ИФН $\alpha$ -2 $\beta$ ) + таурин + бензокаин (Генферон®) [9, 11, 12].

Следствием неспособности иммунной системы и неспецифических защитных сил организма (системы комплемента, фагоцитоза) полностью элиминировать

инфекционный агент является бактериально-вирусная колонизация эндометрия. По мере развития патологического процесса появляется ограничение его распространения за счет активации Т-лимфоцитов (Т-хелперов, естественных киллеров) и макрофагов. Во всех указанных случаях возникает персистенция микроорганизмов, которая сопровождается привлечением в очаг воспаления мононуклеарных фагоцитов, естественных киллеров, Т-хелперов, синтезирующих цитокины. Согласно современным сведениям, при воздействии специфических антигенов в ткани эндометрия происходит дифференцировка Т-хелперов на две субпопуляции: Т-хелперы I и II классов (Th1 и Th2), специализированные на синтезе определенных цитокинов. Th1 синтезируют преимущественно провоспалительные цитокины: интерлейкин-1 (ИЛ-1),  $\gamma$ -интерферон (ИФН- $\gamma$ ), факторы некроза опухоли  $\alpha$  и  $\beta$ , принимающие участие в росте и дифференцировке Т-, В-лимфоцитов, естественных киллеров, противовирусной и антибактериальной защите. Th2 синтезируют ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-10, которые обеспечивают преимущественно гуморальные реакции, гемопоэз, ангиогенез [13]. Гиперфункция Th1 может вести к развитию выраженных воспалительных реакций в эндометрии даже в условиях низкой концентрации и особенно при персистенции инфекционного агента, что нарушает нормальные межклеточные взаимодействия [13]. Установлено, что при септических заболеваниях, в том числе и при эндометрите, развивается гиперкоагуляция [8, 13]. Известно, что препараты, воздействующие на иммунитет, снижают интенсивность внутрисосудистого свертывания крови [8–11].

***Эндометрит после операции кесарева сечения является одним из часто встречающихся септических осложнений. Терапия пациенток с данным осложнением затруднена в связи с большой раневой поверхностью и разнообразием патогенной микрофлоры родовых путей. Послеродовый эндометрит чаще протекает в легкой форме и заканчивается выздоровлением***

Таким образом, наряду с воздействием на возбудителя и воспалительный процесс, важное место в терапии эндометрита должны занимать идентификация структурных и функциональных нарушений в иммунной системе и их коррекция. С другой стороны, одной из актуальных проблем акушерства является формирование лекарственной устойчивости у возбудителей как вне-, так и внутрибольничных инфекций к антибиотикам [14–16], что послужило дополнительным обоснованием применения иммуномодуляторов у пациенток с гнойно-воспалительными заболеваниями в пuerперии с целью повышения результативности лечения. Известно, что элиминация большинства инфекционных агентов осуществляется именно клетками фагоцитарной системы, поэтому иммуномодуляторы, воздействующие на клетки моноцитарно-макрофагальной системы, являются оптимальным выбором для активации противоинфекционного иммунитета [9–11].

Цель исследования: изучить влияние препаратов иммуностропного действия на клиническое течение, состояние иммунитета и гемостаза у родильниц с эндометритом после кесарева сечения.

***Одной из актуальных проблем акушерства является формирование лекарственной устойчивости у возбудителей как вне-, так и внутрибольничных инфекций к антибиотикам, что послужило дополнительным обоснованием применения иммуномодуляторов у пациенток с гнойно-воспалительными заболеваниями в пuerперии с целью повышения результативности лечения***

Материалы и методы: Настоящее исследование проводилось при наличии информированного добровольного согласия каждой пациентки на участие в исследовании; назначение лекарственной терапии одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» МЗ РФ (протокол №44 от 21.11.2012 г.). Проведение исследования соответствовало Хельсинкской декларации Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 г. и Правилам, утвержденным приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 г. № 266. В работу после проведенного обследования включены 57 пациенток с эндометритом после кесарева сечения (клиническая группа), 50 здоровых небеременных женщин (группа сравнения – 1), 100 здоровых родильниц (группа сравнения – 2). Включенным в исследование женщинам проведено обследование в соответствии с порядком оказания медицинской помощи, регламентированным приказом №572 Минздрава России (2012 г.). При наличии характерного симптомокомплекса диагноз послеродового эндометрита был верифицирован гистероскопическим исследованием и подтвержден гистологически [3]. Из группы родильниц с послеоперационным эндометритом 25 получали стандартную терапию (СТ), включающую инфузионную и антибактериальную, с учетом чувствительности микрофлоры, полученной из цервикального канала [3]; 32 родильницам дополнительно проводили иммунокорректирующую медикаментозную терапию: 20 – рекомбинантный человеческий ИФН- $\alpha$ -2 $\beta$  в комбинации с таурином и бензокаином (Генферон®); 12 – рекомбинантный человеческий ИЛ-2 (Ронколейкин®). Рекомбинантный человеческий ИЛ-2 вводили внутривенно капельно, в течение 2 часов, в дозе 1 000 000 МЕ, двукратно, через сутки, предварительно растворив его в 200 мл физиологического раствора. Рекомбинантный человеческий ИФН- $\alpha$ -2 $\beta$  + таурин + бензокаин (500 000 МЕ) применяли со стандартной терапией и сочетанным системным (ректальным, 2 раза в сутки в течение 5 дней) и местным (вагинальным, 1 раз в сутки на ночь, в течение 5 дней) введением суппозиторий. Комбинированное действие препарата Генферон® обусловлено компонентами в его составе, которые оказывают местное и системное действие. Генферон® обладает иммуномодулирую-

**Таблица 1.** Динамика некоторых показателей иммунитета у женщин с послеродовым эндометритом при лечении ИЛ-2 (Ронколейкин®) и ИФН $\alpha$ -2 $\beta$  + таурин + бензокаин (Генферон®)

Изучаемые показатели	Здоровые небеременные (n = 50)	Здоровые рожильницы (n = 100)	Больные эндометритом			
			До лечения (n = 25)	Стандартная терапия (n = 25)	СТ + ИФН $\alpha$ -2 $\beta$ + таурин + бензокаин (n = 20)	СТ + ИЛ-2 (n = 12)
	1	2	3	4	5	6
Лейкоциты, в 1 мкл	7143 $\pm$ 817	6780 $\pm$ 674	9300 $\pm$ 562 <sup>1,2*</sup>	9400 $\pm$ 740 <sup>1,2*</sup>	9300 $\pm$ 540 <sup>1,2*</sup>	8896 $\pm$ 601 <sup>1,2*</sup>
Лимф., %	34,0 $\pm$ 3,7	31,1 $\pm$ 3,2	20,2 $\pm$ 2,8 <sup>1,2*</sup>	19,4 $\pm$ 2,1 <sup>1,2*</sup>	21,1 $\pm$ 0,9 <sup>1,2*</sup>	20,6 $\pm$ 1,1 <sup>1,2*</sup>
Лимф., в 1 мкл	2429 $\pm$ 207	2109 $\pm$ 233 <sup>1*</sup>	1860 $\pm$ 224 <sup>1*</sup>	1786 $\pm$ 212 <sup>1,2*</sup>	1967 $\pm$ 112 <sup>1,4*</sup>	1921 $\pm$ 132 <sup>1,4*</sup>
CD3+, %	55,0 $\pm$ 2,4	57,0 $\pm$ 2,7	46,2 $\pm$ 2,8 <sup>1,2*</sup>	40,5 $\pm$ 2,7 <sup>1,2*</sup>	48,7 $\pm$ 2,4 <sup>1,2,4*</sup>	46,2 $\pm$ 2,1 <sup>1,2,4*</sup>
CD3+, в 1 мкл	1336 $\pm$ 161	1202 $\pm$ 142	855 $\pm$ 54 <sup>1,2*</sup>	714 $\pm$ 42 <sup>1,2*</sup>	742 $\pm$ 52 <sup>1,2,3*</sup>	721 $\pm$ 57 <sup>1,2,3*</sup>
CD4+, %	44,3 $\pm$ 2,0	62,6 $\pm$ 1,3 <sup>1*</sup>	21,2 $\pm$ 1,3 <sup>1,2*</sup>	22,5 $\pm$ 2,2 <sup>1,2*</sup>	28,4 $\pm$ 1,4 <sup>1,2,4*</sup>	26,3 $\pm$ 1,2 <sup>1,2,4*</sup>
CD4+, в 1 мкл	592 $\pm$ 54	752 $\pm$ 74 <sup>1*</sup>	391 $\pm$ 65 <sup>1,2*</sup>	393 $\pm$ 54 <sup>1,2*</sup>	477 $\pm$ 65 <sup>1,2*</sup>	454 $\pm$ 54 <sup>1,2*</sup>
CD22+, %	35,0 $\pm$ 2,6	18,0 $\pm$ 2,8 <sup>1*</sup>	28,2 $\pm$ 2,4 <sup>1,2*</sup>	28,5 $\pm$ 2,6 <sup>1,2*</sup>	29,2 $\pm$ 1,4 <sup>1,2*</sup>	28,1 $\pm$ 1,2 <sup>1,2*</sup>
CD22+, в 1 мкл	850 $\pm$ 87	381 $\pm$ 41 <sup>1*</sup>	539 $\pm$ 43 <sup>1,2*</sup>	504 $\pm$ 50 <sup>1,2*</sup>	631 $\pm$ 54 <sup>1,2,3,4*</sup>	613,3 $\pm$ 54,5 <sup>1,2,3,4*</sup>
IgA, г/л	3,6 $\pm$ 0,6	2,1 $\pm$ 0,8 <sup>1*</sup>	5,3 $\pm$ 0,6 <sup>1,2*</sup>	5,7 $\pm$ 1,0 <sup>1,2*</sup>	4,1 $\pm$ 0,8 <sup>2,3,4*</sup>	4,4 $\pm$ 0,7 <sup>2,3,4*</sup>
IgM, г/л	1,1 $\pm$ 0,2	1,9 $\pm$ 0,3 <sup>1*</sup>	2,6 $\pm$ 0,3 <sup>1,2*</sup>	2,4 $\pm$ 0,2 <sup>1,2*</sup>	1,3 $\pm$ 0,3 <sup>3,4*</sup>	1,5 $\pm$ 0,2 <sup>3,4*</sup>
IgG, г/л	13,2 $\pm$ 1,2	8,6 $\pm$ 0,7 <sup>1*</sup>	7,1 $\pm$ 0,6 <sup>1*</sup>	9,1 $\pm$ 0,4 <sup>1,3*</sup>	12,4 $\pm$ 0,6 <sup>2,3,4*</sup>	11,2 $\pm$ 0,7 <sup>2,3,4*</sup>

Значимые различия (p<0,05) между: 1\* – текущим столбцом и 1-м; 2\* – текущим столбцом и 2-м; 3\* – текущим столбцом и 3-м; 4\* – текущим столбцом и 4-м; 5\* – текущим столбцом и 5-м.

щим, антипролиферативным, антибактериальным, противовирусным, местноанестезирующим и регенерирующим действием (<http://medside.ru/genferon>, дата обращения 24.04.2018 г.). При ректальном применении препарата Генферон® биодоступность достигает более 80%. Это позволяет достичь как местного, так и выраженного иммуномодулирующего действия в масштабах всего организма. При вагинальном применении, благодаря большой концентрации препарата в очаге инфекции и его закреплению на клетках слизистых, проявляется местный противовирусный, антибактериальный и антипролиферативный эффект (<http://medside.ru/genferon>, дата обращения 24.04.2018 г.).

В группах у больных до и после терапии оценивали показатели иммунного статуса: содержание лейкоцитов определяли камерным методом, число лимфоцитов подсчитывали в мазке крови, субпопуляции лимфоцитов выявляли методом непрямой поверхностной иммунофлуоресценции. Для постановки этой реакции применяли готовый коммерческий раствор моноклональных антител. Концентрации иммуноглобулинов (Ig) A, M, G исследовали с помощью иммуноферментного анализа (ИФА). При изучении общей коагуляционной активности крови, отдельных фаз коагуляции и фибринолиза использовали гемокоагулометр со стандартным набором реактивов. Гистологические исследования плацент выполняли в ГУЗ «Забайкальское краевое патологоанатомическое бюро»

г. Читы. Анализ данных проводился с использованием статистического пакета STATISTICA 10. Различия сравниваемых показателей считали значимыми при p<0,05, нулевая гипотеза отвергается при p<0,05 [17].

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В исследуемых группах (основной и получавшей иммуномодуляторы) исходные показатели иммунного статуса и гемостаза до лечения не имели статистически значимых различий. В иммунограммах рожильниц с осложненным течением пуэрперия эндометритами наблюдался лейкоцитоз, снижение абсолютного числа лимфоцитов и CD3+, CD4+- и CD22+-клеток, уменьшение концентрации IgG, что свидетельствует об изменении хелперной активности и недостаточной функции гуморального иммунитета (табл. 1). Как известно, в течение всего периода гестации, первых 5–6 дней пуэрперия и десяти дней после операции кесарева сечения у пациенток наблюдается системный и локальный иммунодефицит, что определяет повышенную чувствительность беременных и рожильниц к бактериальной инфекции [13, 18, 19]. Важную роль играет система гемостаза в патогенезе послеродовых заболеваний [13, 20]. При начальных симптомах эндометрита у здоровых рожильниц в послеоперационном периоде выявлено усиление внутрисосудистого свертывания крови, о чем свидетельствует сокра-

шение времени свертывания крови и рекальцификации плазмы, каолинового времени и активированного парциального тромбопластинового времени (АПТВ), увеличение уровня фибриногена и концентрации продуктов деградации фибриногена/фибрина (ПДФ), а также снижение активности антитромбина III (АТ-Ш). Одновременно у больных отмечено торможение тотального и Хагеман-зависимого фибринолиза. При утяжелении клинических симптомов у пациенток с послеродовыми эндометритами происходило усиление этих изменений, что проявлялось прогрессированием гиперкоагуляции, гиперфибриногемии, снижением уровня АТ-III и повышением концентрации ПДФ [9, 20].

У рожениц с послеоперационными эндометритами при использовании стандартной терапии наблюдалось клиническое улучшение с ликвидацией воспалительного процесса, но сохранялись изменения в показателях иммунного статуса и гемостаза. В связи с генерализацией инфекционного процесса у двух пациенток (8%) этой группы (n = 25) выполнено повторное входение в брюшную полость с удалением очага инфекции (гистерэктомия). У 3 рожениц обнаружено частичное расхождение швов на передней брюшной стенке. По заверше-

нию курса стандартной терапии количество лейкоцитов в крови обследованных пациенток уменьшилось, но не достигло показателей, характерных для здоровых рожениц, тогда как число Т- и В-лимфоцитов по-прежнему оставалось сниженным, а концентрации изучаемых иммуноглобулинов практически не изменились (табл. 1). В данной группе пациенток в показателях гемостаза наблюдалось лишь приближение к норме показателя времени свертывания крови. Другие тесты, характеризующие состояние системы гемостаза, не изменялись (табл. 2). На фоне стандартной терапии совместно с ИЛ-2 (Ронколейкин®) увеличилось абсолютное и относительное число лимфоцитов, возросло количество Т- и В-лимфоцитов, а также повысилась концентрация IgG (табл. 1). Одновременно у больных снижалось содержание фибриногена и ПДФ, уменьшалось число положительных реакций на этанол и приближались к нижней границе нормы концентрация АТ-III, показатель времени тотального эуглобулинового и Хагеман-зависимого фибринолиза (табл. 2).

В группе применения стандартной терапии улучшение самочувствия наблюдалось на 5–7-й день, нормализация температуры тела – на 3–7-й день, снижение боле-

**Таблица 2.** Показатели гемостаза у больных с послеродовыми эндометритами при использовании ИЛ-2 и ИФН $\alpha$ -2 $\beta$  + таурин + бензокаин

Изучаемые показатели	Здоровые небеременные (n = 50)	Здоровые роженицы (n = 100)	Больные эндометритом			
			До лечения (n = 25)	Стандартная терапия (n = 25)	СТ + ИФН $\alpha$ -2 $\beta$ + таурин + бензокаин (n = 20)	СТ + ИЛ-2 (n = 12)
	1	2	3	4	5	6
Время свертывания крови, с	442,2 ± 35,4	394,4 ± 44,7 <sup>12*</sup>	314,1 ± 34,6 <sup>12*</sup>	375,2 ± 42,4 <sup>13*</sup>	401,5 ± 31,8 <sup>12*3*4*</sup>	417,3 ± 33,3 <sup>12*3*4*</sup>
Время рекальцификации плазмы, с	178,4 ± 8,2	150,7 ± 7,9 <sup>1*</sup>	132,3 ± 8,5 <sup>12*</sup>	142,3 ± 11,2 <sup>1*</sup>	167,4 ± 6,7 <sup>2*3*4*</sup>	176,2 ± 8,1 <sup>2*3*4*</sup>
Каолиновое время, с	70,2 ± 6,7	51,4 ± 4,5 <sup>1*</sup>	52,4 ± 6,9 <sup>1*</sup>	62,3 ± 5,2	68,5 ± 6,7 <sup>2*3*4*</sup>	72,2 ± 6,2 <sup>2*3*4*</sup>
АЧТВ, с	56,5 ± 3,5	50,1 ± 3,7	41,2 ± 3,8 <sup>1*</sup>	46,9 ± 3,7 <sup>1*</sup>	47,2 ± 3,4 <sup>3*4*</sup>	52,3 ± 3,1 <sup>3*4*</sup>
МНО	1,02 ± 0,12	0,9 ± 0,15 <sup>1*</sup>	0,85 ± 0,17 <sup>1*</sup>	0,88 ± 0,19	0,89 ± 0,13	0,92 ± 0,2
Тромбиновое время, с	16,8 ± 1,5	13,4 ± 1,7	14,9 ± 1,1	15,4 ± 1,2	15,6 ± 1,3	15,8 ± 1,1
Антитромбин-III, %	100,0 ± 1,1	83,6 ± 6,4 <sup>1*</sup>	82,2 ± 5,2 <sup>1*</sup>	78,9 ± 5,5 <sup>1*</sup>	84,2 ± 5,6 <sup>1*</sup>	88,5 ± 6,4 <sup>1*</sup>
Фибриноген, г/л	2,8 ± 0,5	3,9 ± 0,4	5,4 ± 0,4 <sup>12*</sup>	5,0 ± 0,7 <sup>12*</sup>	4,6 ± 0,6 <sup>13*</sup>	4,1 ± 0,5 <sup>13*</sup>
ПДФ, мкг/мл	10,9 ± 2,6	16,1 ± 1,3 <sup>1*</sup>	37,9 ± 2,3 <sup>12*</sup>	29,3 ± 1,7 <sup>12*3*</sup>	25,7 ± 1,5 <sup>12*3*4*</sup>	23,2 ± 1,9 <sup>12*3*4*</sup>
Фибринолиз эуглобулиновый, мин.	317,3 ± 15,4	344,4 ± 17,5 <sup>1*</sup>	385,5 ± 10,4 <sup>12*</sup>	373,2 ± 12,6 <sup>12*</sup>	346,2 ± 12,7 <sup>12*3*4*</sup>	339,3 ± 11,2 <sup>12*3*4*</sup>
Хагеман-зависимый фибринолиз, мин.	11,1 ± 1,2	10,2 ± 1,4	25,1 ± 4,6 <sup>12*</sup>	24,4 ± 4,3 <sup>12*</sup>	22,1 ± 3,8 <sup>12*3*4*</sup>	16,3 ± 3,4 <sup>12*3*4*5*</sup>
Этаноловый тест (% положит. реакций)	-	6 <sup>1*</sup>	61 <sup>12*</sup>	52 <sup>12*3*</sup>	46 <sup>12*3*4*</sup>	24 <sup>12*3*4*5*</sup>

Значимые различия (p<0,05) между: 1\* – текущим столбцом и 1-м; 2\* – текущим столбцом и 2-м; 3\* – текущим столбцом и 3-м; 4\* – текущим столбцом и 4-м; 5\* – текущим столбцом и 5-м.

вых ощущений – на 3–4-й день, исчезновение признаков воспаления – на 10–12-е сутки. Заживление тканей у таких пациенток шло вторичным натяжением с образованием келоидного рубца (2 случая) (табл. 3). Причины формирования келоидного рубца зависят как от особенностей женского организма, так и содержания коллагена, также типа соединительной ткани, миграции клеток эндотелия, поддерживаемой интегринами VLA-3 и  $\alpha_6 \beta_4$ . Данный механизм существенен для репарации краев послеоперационной раны [21].

При использовании ИЛ-2 или ИФНа-2 $\beta$  + таурин + бензокаин значимо быстрее обнаруживали клинические симптомы выздоровления пациенток с послеоперационными эндометритами – на 3–4-е сутки улучшение самочувствия, а нормализация температуры тела наблюдалась на 2–3-е сутки от начала терапии. Уменьшение болевых ощущений при лечении ИЛ-2 или ИФНа-2 $\beta$  + таурин + бензокаин наблюдалось в первый-второй день. Признаки воспаления при введении ИЛ-2 исчезали на 8-е, а при использовании ИФНа-2 $\beta$  + таурин + бензокаин – на 9-е сутки. Наряду с этим, на фоне терапии препаратами ИЛ-2 или ИФНа-2 $\beta$  + таурин + бензокаин продолжительность времени заживления на передней брюшной стенке послеоперационного шва сокращалась, формировался нормальный послеоперационный рубец (табл. 3).

На фоне применения у пациенток ИЛ-2 или ИФНа-2 $\beta$  + таурин + бензокаин послеоперационная рана заживала первичным натяжением, без образования грубых келоидных рубцов. Полученные эффекты являются опосредованными, непрямыми и определены благоприятным воз-

действием примененных препаратов на показатели иммунитета, гемостаза и регенерацию тканей у родильниц с эндометритами после кесарева сечения [8, 9, 11].

Благоприятное течение заболевания на фоне результативной иммуномодулирующей терапии обусловило сокращение сроков госпитализации в 1,7–1,9 раза: средний койко-день при стандартной терапии составил  $25 \pm 4,2$  [ДИ 21–29] против  $13 \pm 0,9$  [ДИ 12–14,  $p < 0,05$ ] при применении ИЛ-2 и  $15 \pm 1,1$  [ДИ 14–16,  $p < 0,05$ ] при использовании ИФНа-2 $\beta$  + таурин + бензокаин (табл. 3).

**Благоприятное течение заболевания на фоне результативной иммуномодулирующей терапии обусловило сокращение сроков госпитализации в 1,7–1,9 раза: средний койко-день при стандартной терапии составил  $25 \pm 4,2$  [ДИ 21–29] против  $13 \pm 0,9$  [ДИ 12–14,  $p < 0,05$ ] при применении ИЛ-2 и  $15 \pm 1,1$  [ДИ 14–16,  $p < 0,05$ ] при использовании ИФНа-2 $\beta$  + таурин + бензокаин**

В терапии родильниц с эндометритами после кесарева сечения при выборе назначаемого иммуностропного препарата следует обращать внимание на особенности его применения, возможные побочные реакции и комплаентность пациенток. Так, ИЛ-2 вводится 1 раз в день двукратно, через сутки, а ИФНа-2 $\beta$  + таурин + бензокаин – сочетанным системным (ректальным, 2 раза в сутки, в течение 5 дней) и топическим (вагинальным, 1 раз в сутки, на ночь, в течение 5 дней) введением суппозито-

**Таблица 3. Клиническая результативность использования ИЛ-2 и ИФНа-2 $\beta$  + таурин + бензокаин (Генферон®) у пациенток с эндометритами после кесарева сечения**

Клинические критерии	Лечение		
	Стандартная терапия (СТ) (n = 25)	СТ + ИФНа-2 $\beta$ + таурин + бензокаин (n = 20)	СТ + ИЛ-2 (n = 12)
	1	2	3
Улучшение самочувствия, дни	5–7 день	3–4 *	2–3 *
Нормализация температуры тела, дни	3–7 день	3–4 *	2–3*
Прекращение озноба, дни	4–5 день	3 *	2 *
Ликвидация тахикардии, дни	3–4 день	2–3 *	1–2 *
Отсутствие боли	3–4 день	1–2 *	1–2 *
Исчезновение признаков воспаления, дни	10–12 день	9	8*
Применение антибиотиков	обязательно	ограничено	ограничено
Релапаротомия	8% (2)	отсутствие	отсутствие
Состояние рубца на передней брюшной стенке	гипертрофический, 12% (3)	нормотрофический	нормотрофический
Сроки пребывания в стационаре, дни	$25 \pm 4,2$ [ДИ 21–29]	$15 \pm 1,1$ [ДИ 14–16] *	$13 \pm 0,9$ [ДИ 12–14] *

\* – Значимые различия ( $p < 0,05$ ) со стандартной терапией.

риев. Следует особо отметить, что во всех случаях применения ИЛ-2 у пациенток с эндометритами после кесарева сечения отмечался кратковременный озноб с повышением температуры тела до 38–39 °С, купирующийся самостоятельно, чего не наблюдалось при использовании ИФНа-2β + таурин + бензокаин. Спустя сутки пациентки сообщали об улучшении самочувствия, что мы расценивали как одно из проявлений лечебного эффекта ИЛ-2. А эффективность применения ИФНа-2β + таурин + бензокаин регистрировали через 2–3 дня от начала терапии, что сопровождалось уменьшением болей в животе и количества патологических выделений (лохий) из половых путей, снятием общих и местных воспалительных явлений. Кроме того, отмечено неосложненное заживление послеоперационного шва на передней брюшной стенке, сокращение сроков лечения (табл. 3).

Таким образом, в настоящее время не подлежит сомнению существование в организме единой клеточно-гуморальной противoinфекционной защитной системы организма, включающей иммунитет и гемостаз. Согласно современным взглядам, нормализация клеточного и гуморального иммунитета сопровождается и восстановлением показателей свертывающей системы крови и фибринолиза [9, 13, 22], что находит подтверждение в представленных результатах исследования. Практически все изучаемые показатели активности системы гемостаза на фоне лечения ИЛ-2 или ИФНа-2β + таурин + бензока-

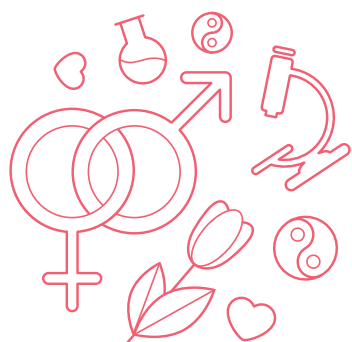
ин соответствовали показателям здоровых родильниц. Кроме того, применение данных иммуностропных препаратов у больных с эндометритами после кесарева сечения разрешает клинические симптомы заболевания, нивелирует признаки иммунодефицита, нормализует биологический механизм заживления послеоперационной раны на передней брюшной стенке.

## ВЫВОДЫ

1. Послеоперационные эндометриты у пациенток, реализовавшиеся в пуэрперии, сопровождаются снижением общего количества Т- и В-лимфоцитов, в том числе Т-хелперов (CD4+), уменьшением уровня иммуноглобулинов G и активацией внутрисосудистого свертывания крови.
2. Стандартная терапия родильниц с эндометритами не сопровождается устранением обнаруженных воспалительных изменений, тогда как применение препаратов иммунокорректирующего действия ИЛ-2 и ИФНа-2β + таурин + бензокаин сопровождается нормализацией показателей иммунитета, гемостаза и более благоприятным течением заболевания с сокращением сроков госпитализации.



*Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.*



# Генферон®

## Комплекс действий при урогенитальных инфекциях

- антимикробное
- противовоспалительное
- иммуномодулирующее
- обезболивающее\*
- репаративное

## оригинальная комбинация<sup>1</sup> для комплексной терапии урогенитальных инфекций

### 3 компонента<sup>2</sup>

- интерферон альфа-2b
- таурин
- бензокаин



Реклама

1. По данным grls.rosminzdrav.ru на 07.06.2018

2. Инструкция по медицинскому применению Генферон®

\* при интравагинальном применении

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

## ЛИТЕРАТУРА

- WHO recommendations for prevention and treatment of maternal peripartum infections. Guideline. World Health Organization, September 2015. 70 p. <http://www.who.int/reproductivehealth/publications/maternalperinatalhealth/peripartum-infections-guidelines/en/> (date of access 30.04.2018).
- Вересова А.А., Тютюник В.Л., Кан Н.Е., Балушкина А.А. Современные представления о развитии послеродовых инфекционно-воспалительных осложнений. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*, 2013, 12(4): 30-37. / Veresova AA, Tyutyunik VL, Kan NE, Balushkin AA Modern ideas about the development of postpartum infectious and inflammatory complications. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii*, 2013, 12(4): 30-37.
- Адамян Л.В., Артымук Н.В., Белокрыницкая Т.Е., Гельфанд Б.Р., Куликов А.В., Проценко Д.Н. и др. Септические осложнения в акушерстве. Клинические рекомендации (протокол) РООА и МЗ РФ, утв. МЗ РФ 6 февраля 2017 № 15-4/10/2-728. Москва, 2017: 59 с. / Adamyan LV, Artyumuk NV, Belokrinitskaya TE, Gelfand BR, Kulikov AV, Protsenko DN et al. Septic complications in obstetrics. Clinical recommendations (protocol) of the ROAG and the Ministry of Health of the Russian Federation, Ministry of Health of the Russian Federation on February 6, 2017 No. 15-4 / 10 / 2-728. Moscow, 2017: 59 p.
- Statement on maternal sepsis. World Health Organization, 2017. <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/254608/1/WHO-RHR-17.02-eng.pdf> (date of access 07.05.2018).
- Snyder CC, Barton JR, Habli M, Sibai BM. Severe sepsis and septic shock in pregnancy: indications for delivery and maternal and perinatal outcomes. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2013 Mar, 26(5):503-6. DOI: 10.3109/14767058.2012.739221.
- Say L, Chou D, Gemmill A, Tuncalp O, Moller A-B, Daniels J. Global causes of maternal death: a WHO systematic analysis. *The Lancet Global Health*, 2014, 2(6): 323-33.
- Баринов С.В., Медяникова И.В., Порова Е.В. Принципы профилактики акушерских осложнений, ассоциированных с нарушениями в системе гемостаза. *Российский вестник акушера-гинеколога*, 2014, 2: 77-81. / Barinov SV, Medyanikova IV, Rogov EV Principles of prevention of obstetric complications associated with disturbances in the hemostatic system. *Rossiiskij vestnik akushera-ginekologa*, 2014, 2: 77-81.
- Кузник Б.И. Нетрадиционные представления о механизмах развития тромбгеморрагического синдрома и диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови. *Тромбоз, гемостаз и реология*, 2010, 1: 22-43. / Kuznik BI Unconventional conceptions of mechanisms of thrombohemorrhagic syndrome and intravascular clotting. *Tromboz, gemostaz i reologija*, 2010, 1: 22-43
- Белокрыницкая Т.Е., Витковский Ю.А. Состояние защитных систем и их коррекция при эндометритах после родов и кесарева сечения. Чита: Поиск, 1999. 114 с. / Belokrinitskaya TE, Vitkovskiy YA Status protective systems and their correction at endometritis after childbirth and caesarean section. Chita: Poisk, 1999. 114p.
- Хофмейер Д.Ю. Беременность и роды. Кокрановское руководство. М.: Логосфера, 2010. 440 с. / Hofmeyr DY. Pregnancy and childbirth. Cochrane leadership. Moscow: Logosfera, 2010. 440 p.
- Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. Иммуномодуляторы: механизм действия и клиническое применение. *Иммунология*, 2003, 4: 196-202. / Haitov RM, Pinegin BV. Immunomodulators: mechanism of action and clinical application. *Immunologija*, 2003, 4: 196-202.
- Хаитов Р.М., Алексеев Л.П. Регуляторная роль иммунной системы в организме // *Российский физиологический журнал*, 2010, 8: 787-805. / Haitov RM, Alekseev LP. The regulatory role of the immune system in the body. *Rossiiskij fiziologicheskij zhurnal*, 2010, 8: 787-805.
- Тромбгеморрагические осложнения в акушерско-гинекологической практике: руководство для врачей. Под ред. А.Д. Макасария. М.: МИА, 2011. 1056 с. / Makatsaria AD (ed.) Thrombohemorrhagic complications in obstetric practice: a guide for physicians. Moscow: MIA, 2011. 1056 p.
- Гостев В.В., Калиногорская О.С., Круглов А.И., Сидоренко С.В. Антибиотикорезистентность коагулазоотрицательных стафилококков, выделенных в стационарах Санкт-Петербурга и Москвы. *Антибиотики и химиотерапия*, 2015, 60: 23-28. / Gostev VV, Kalinogorskaya OS, Kruglov AN, Sidorenko SV. Antibiotic resistance coagulase-negative staphylococci, selected in hospitals of St. Petersburg and Moscow. *Antibiotiki i himioterapija*, 2015, 60: 23-28.
- Коробков Н.А. Антибиотикорезистентность грамположительной микрофлоры, выделенной из метроаспирата у рожениц с послеродовым эндометритом. *Уральский медицинский журнал*, 2015, 3: 73-78. / Korobkov NA. Antibiotic resistance of gram-positive microflora isolated from metroaspirate in parturient women with postpartum endometritis. *Ural'skij medicinskij zhurnal*, 2015, 3: 73-78.
- Becker K, Heilmann C, Peters G. Coagulase-negative staphylococci. *Clinical MicrobiolReviews*, 2014, 27(4): 870-926.
- Ланг Т.А., Сесик М. Как описывать статистику в медицине. М.: Практическая медицина, 2016. 480 с. / Lang TA, Sesik M. How to describe statistics in medicine. M.: Prakticheskaja medicina. 2011. 480 p.
- Орджоникидзе Н.В., Емельянова А.И., Мешалкина И.В. Послеродовая инфекция. М.: Пресс-меню, 2012. 479 с. / Ordzhonikidze NV, Yemelyanov AI Meshalkina IV. Postpartum infection. Moscow: Press-menu, 2012. 479 p.
- Орджоникидзе Н.В., Ванько Л.В., Матвеева Н.К., Мешалкина И.В. Профилактика и комплексное лечение осложнений у рожениц с инфекционным риском. *Лечение и профилактика*, 2013, 2(6): 99-104. / Ordzhonikidze NV, Vanka LV, Matveeva NK, Meshalkina IV. Prevention and comprehensive treatment of complications in parturient women with infectious risk. *Lechenie i profilaktika*, 2013, 2(6): 99-104.
- Зубаиров Д.М. Современные доказательства концепции непрерывного свертывания крови в организме. *Тромбоз, гемостаз и реология*, 2010, 1: 17-21. / Zubairov DM Modern evidence of the concept of continuous blood clotting in the body. *Tromboz, gemostaz i reologija*, 2010, 1: 17-21.
- Белоцкий С.М., Авталион Р.Р. Воспаление. Мобилизация клеток и клинические эффекты. М.: БИНОМ, 2008. 240 с. / Belotskii SM, Avtalion RR. Inflammation. Mobilization of cells and clinical effects. Moscow: BINOM, 2008. 240 p.
- Момот А.П., Тараненко И.А., Цывкина Л.П. Эволюция представлений о тромбофилии и ее роли в проблемах репродукции человека. *Акушерство и гинекология*, 2013, 2: 4-9. / Momot AP, Taranenko IA, Tsyvkina LP The evolution of concepts about the thrombophilia and its role in the issues of human reproduction. *Akusherstvo i ginekologija*, 2013, 2: 4-9.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

**Белокрыницкая Татьяна Евгеньевна** – д.м.н., профессор, зав. кафедрой; Читинская государственная медицинская академия

**Анохова Людмила Ильинична** – к.м.н., ассистент, Читинская государственная медицинская академия

**Патюк Андрей Владимирович** – д.м.н., профессор, Забайкальский государственный университет

## АНАЛИЗ КРОВИ СМОЖЕТ ПРЕДСКАЗАТЬ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫЕ РОДЫ

Новый лабораторный тест с точностью 75–80% способен предсказать преждевременные роды. Кроме этого, технология, созданная в Стэнфордском университете, может быть использована для определения гестационного возраста плода и предполагаемой даты родов. По словам разработчиков, анализ крови дешевле УЗИ, но не уступает ему в точности.

На текущем этапе развития медицины практически нет надежных средств, способных точно определить, закончится ли беременность преждевременными родами. Новый лабораторный тест определяет активность генов матери, плаценты и плода путем оценки уровня внеклеточных нуклеиновых кислот (РНК) в образце крови беременной женщины.

В небольшом исследовании, прошедшем при участии 38 женщин с повышенным риском преждевременных родов (у 15 из них произошли преждевременные роды, а у 23 – роды в срок), были определены 7 внеклеточных нуклеиновых кислот, которые в дальнейшем позволят точно предсказывать время родов за 2 месяца до предполагаемой даты родов. Авторы отмечают значимость своей разработки для повышения качества ведения беременности и выживаемости новорожденных. В настоящее время планируется проведения масштабных контролируемых исследований.

