

## КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПРЕПАРАТА РОНКОЛЕЙКИН® (rИЛ2) В ТЕРАПИИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ МОЧЕПОЛОВОЙ СИСТЕМЫ

**О. Гизингер**<sup>1</sup>, доктор биологических наук, профессор,  
**О. Зиганшин**<sup>1</sup>, доктор медицинских наук, профессор,  
**Т. Зиганшина**<sup>2</sup>, кандидат медицинских наук,  
**М. Шеметова**<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Южно-Уральский государственный медицинский университет,  
Челябинск

<sup>2</sup>Медицинский центр «Ситимед», Челябинск

**E-mail:** ogizinger@gmail.com

*Проведено клинико-иммунологическое обследование 95 женщин репродуктивного возраста с воспалительными заболеваниями мочеполовой системы, этиологическими агентами которых являются *Mycoplasma genitalium* и вирус простого герпеса 1-го и 2-го типов (HSV1, 2). Выявленный дисбаланс клинических показателей и нарушений в системе врожденного, адаптивного иммунитета, содержания цитокинов – интерлейкина (ИЛ)-1, ИЛ2, фактора некроза опухоли- $\alpha$ , интерферона- $\gamma$ , ИЛ8 в цервикальном секрете был успешно скорректирован включением в комплекс лечебных мероприятий препарата Ронколейкин® – 500 тыс. ЕД, разведенного в 5,0 мл физиологического раствора и вводимого на гинекологическом тампоне на 2 ч ежедневно №10 на фоне базисной терапии.*

**Ключевые слова:** Ронколейкин®, врожденный иммунитет, цитокины, нейтрофильные гранулоциты.

**П**овышение эффективности терапии воспалительных заболеваний мочеполовой системы – весьма актуальная задача в связи с наблюдающимися в последнее десятилетие стабильно устойчивым ростом инфекций, передаваемых половым путем (ИППП), характеризующихся торпидным течением, частыми рецидивами и значительным количеством осложнений [1, 11]. Наиболее часто в качестве инфекционного агента при заболеваниях нижнего отдела репродуктивного тракта встречаются микст-сочетания патогенных и условно-патогенных микроорганизмов; в качестве этиологических агентов выступают герпесвирусы, уремикоплазмы, грибы рода *Candida* [2, 10]. Изучение клеточных и гуморальных факторов локальной антимикробной защиты у женщин с инфекционно-воспалительными заболеваниями мочеполовой системы свидетельствует о выраженных иммунных нарушениях, в том числе цитокиновом дисбалансе, что объясняет недостаточную эффективность методов этиотропной терапии, длительные и неоднократные курсы которой приводят к утяжелению клинического и иммунного статуса пациенток [3, 12].

Этиологические и иммунопатогенетические особенности сочетанной вирусно-бактериальной патологии спо-

способствуют хронизации и рецидивированию воспалительного процесса [1, 9]. Существующие методы терапии и профилактики обострений герпесвирусных и бактериальных инфекций сгруппированы в направления этиотропного, патогенетического и симптоматического лечения с применением химио-, иммуно- и физиотерапии [1, 4]. Недостаточная эффективность существующих схем лечения, связанная, возможно, с резистентностью к ациклическим нуклеозидам и антибактериальным препаратам, традиционно используемым в качестве средств этиотропной терапии, побуждает к поиску адъювантных патогенетических подходов [5].

Результаты клинических и экспериментальных исследований свидетельствуют о возможности коррекции иммунных реакций макроорганизма иммуотропными препаратами. Доказанная активность препарата Ронколейкин® в отношении вирусов герпеса, хламидий и микоплазм с учетом спектра его биологической активности делает возможным его применение в комплексе терапевтических мероприятий при лечении воспалительных заболеваний репродуктивной сферы. Для понимания механизмов действия препаратов на основе интерлейкина (ИЛ)-2 крайне важно учитывать иммунологическую роль эндогенного ИЛ2 и все факторы микроокружения, влияющие на его иммунотерапевтическую активность [5].

ИЛ2 — ключевой компонент системы пептидных регуляторов межклеточных взаимодействий различных физиологических систем организма. Данный цитокин сочетает в себе свойства одного из главных ростовых и мобилизационных факторов адаптивной составляющей иммунитета с широкой гаммой регуляторных эффектов и возможностью усиления цитотоксического потенциала иммунокомпетентных клеток. ИЛ2 обеспечивает активацию клональной пролиферации и дифференциации Т- и В-лимфоцитов, усиление эффекторного потенциала цитотоксических Т-лимфоцитов и NK-клеток, усиление функциональной активности мононуклеарных фагоцитов и антигенпрезентирующих клеток, в том числе дендритных клеток, увеличивая синтез плазматическими клетками специфических иммуноглобулинов большинства изотипов [5].

В пользу выбора рекомбинантного ИЛ2 (гИЛ2) свидетельствует то, что рекомбинантные цитокиновые препараты характеризуются большей безопасностью и эффективностью, чем неспецифические иммуномодуляторы, что объясняется выраженной селективностью их действия, обусловленной наличием специфических рецепторов на клетках-мишенях, а также существованием природных механизмов их элиминации. Применение генно-инженерных технологий позволяет приблизить рекомбинантные интерлейкины к их эндогенным аналогам как по структуре, так и по функциям, а использование непатогенных клеток-продуцентов дает возможность создавать эффективные и безопасные препараты, имеющие минимальное число противопоказаний и нежелательных эффектов [7].

Проведенными ранее исследованиями доказано, что Ронколейкин®, восстанавливая синтез эндогенного гИЛ2 активированными CD4<sup>+</sup>- и CD8<sup>+</sup>-клетками, приводит к регуляции иммунных механизмов, стимулирует реализацию иммунного ответа, включает синтез интерферона (ИФН), исключая передозировку и не обладая при этом антигенностью [5].

Нами изучено влияние препарата Ронколейкин® (гИЛ2) на динамику клинической картины и факторы локальной ан-

тимикробной защиты и обосновано его использование в терапии воспалительных заболеваний мочеполовой системы.

В исследование, проведенное на базе областного клинического кожно-венерологического диспансера Челябинска (главный врач — д.м.н. О.Р. Зиганшин), были включены 145 женщин, которые дали письменное информированное согласие на участие в нем в соответствии с основами законодательства РФ «Об охране здоровья граждан, правил проведения клинической практики в РФ» (Приказ Минздрава России от 19.07.03 №266; Приказ Росздравнадзора от 17.10.06 №2325-Пр/06). До начала исследования всех женщин микробиологически обследовали на наличие гонореи и трихомонад, согласно методическим рекомендациям Минздрава России «Стандартизация медицинской помощи больным гонококковой инфекцией» (Приказ от 28.02.05 №176) и Положению Минздрава России «О мерах по предупреждению распространения заболеваний, передаваемых половым путем» (Приказ от 30.07.01 №291).

Группа «Здоровые» была представлена 50 практически здоровыми женщинами в возрасте от 17 до 35 лет без ИППП, не имевшими в анамнезе декомпенсированных системных заболеваний, ВИЧ-инфекции; эти женщины отобраны при профилактических осмотрах. Группу «Базис» составили 50 женщин с инфицированием урогенитального тракта *Mycoplasma genitalium* и вирусом простого герпеса 1-го и 2-го типов (HSV1, 2); средний возраст пациенток — 29,11±1,52 года, частота рецидивов герпеса — ≥6 раз в год, межрецидивный период — в среднем 2,7 мес; они получали этиотропную терапию в соответствии с Клиническими рекомендациями Российского общества дерматовенерологов и косметологов (2013) по ведению больных инфекциями, передаваемыми половым путем, и урогенитальными инфекциями (под ред. А.А. Кубановой) [6]. Группу «Базис + Ронколейкин®» составили 45 женщин в возрасте в среднем 30,03±1,23 года с инфицированием урогенитального тракта *M. genitalium* и HSV1, 2; в комплекс лечебных мероприятий у них было включено воздействие на влагалище и шейку матки препаратом гИЛ2 (Ронколейкин®) — 500 тыс. ЕД, разведенным в 5,0 мл физиологического раствора и вводимым на гинекологическом тампоне на 2 ч ежедневно №10 на фоне базисной терапии в соответствии с упомянутыми Клиническими рекомендациями.

Женщины групп «Базис» и «Базис + Ронколейкин®» обратились за медицинской помощью во время очередного рецидива герпесвирусной инфекции. Сбор анамнеза позволил установить, что средняя продолжительность болезни составляла 4,64±0,26 года. Для проведения амплификации и детекции микоплазменной и герпетической инфекций использовались наборы реагентов «Амплисенс R HSV1, II-FL», «Амплисенс R *Mycoplasma*-FL». Все молекулярно-биологические исследования проводили методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени на приборах Rotor-Gene 3000 и Rotor-Gene 6000 (Corbett Research, Австралия) с использованием соответствующих тест-систем производства Центрального НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора (Москва). Материалом для выделения и последующей амплификации ДНК HSV1, 2 и *M. genitalium* послужили соскобы эпителия цервикального канала.

При обследовании мочеполовых органов оценивали: состояние слизистой оболочки и кожи преддверия влагалища, наружного отверстия уретры, перианальной области, пахово-бедренных и межъягодичных складок; наличие сво-

бодных выделений, их цвет, характер, состояние слизистой оболочки влагалища. Материалом для иммунологического исследования служил секрет цервикального канала, который забирали с помощью стерильной градуированной пипетки. Оценка локального иммунного статуса включала в себя оценку качества и количества лейкоцитов, абсолютного и относительного содержания жизнеспособных клеток в 1 л секрета [3]. При оценке функциональной активности нейтрофилов слизи изучали их фагоцитарную и лизосомальную активность методом И.С. Фрейдлин; кислородзависимый метаболизм и функциональный резерв определяли в тесте с нитросиним тетразолам – НСТ-тест [8]. Для оценки содержания цитокинов (ИЛ1, ИЛ2, ИЛ8, ФНО $\alpha$ ), концентрации IgA, секреторного IgA (sIgA) в цервикальном секрете применяли соответствующие тест-системы для иммуноферментного анализа (ООО «Цитокин», Санкт-Петербург; ООО «Вектор-Бест», Новосибирск). Оптическую плотность конечных продуктов ферментативной реакции устанавливали с помощью иммуноферментного анализатора StatFax 2100 (Awareness Tech. Inc., США) при длине волны 492 нм. Полученные данные выражали в условных единицах оптической плотности, соответствующих значениям экстинкции конечного продукта ферментативной реакции.

Результаты лечения оценивали по нормализации клинической картины, снижению длительности и тяжести рецидива генитального герпеса, нормализации показателей иммунного статуса, эрадикации генитальных микоплазм. Для статистического анализа использовали пакет прикладных программ Statistica for Windows 6.0 с вычислением среднего арифметического и его стандартной ошибки. Достоверность различий средних величин определяли с помощью критерия Манна–Уитни. Статистические процедуры, используемые для анализа качественных признаков, включали в себя построение таблиц сопряженности с вычислением одностороннего точного критерия Фишера. Различия считали значимыми при  $p < 0,05$ .

Клиническое обследование показало, что картина вирусно-микоплазменного поражения гениталий характеризовалась многоочаговостью [7]. Пациенток беспокоили зуд, жжение разной интенсивности в области гениталий; у 54,1% женщин отмечалась болезненность при мочеиспускании, 16,6% жаловались на слизистые выделения и дискомфорт в области наружных половых органов (см. рисунок).

У всех женщин с вирусно-микоплазменным поражением мочеполовой системы, включенных в исследование, на момент осмотра выявлены эрозивные поражения гениталий, причем у 39,9% – в области малых половых губ, у 40,1% – на задней спайке, у 30,3% – на шейке матки, у 8,9% – на задней спайке и шейке матки. Эрозии на наружных половых органах, как правило, имели фестончатые края, размером от 0,39 до 1,13 см, были умеренно болезненными, кожа вокруг гиперемирована, отечна. Поражение шейки

матки сопровождалось значительным количеством слизистых выделений из влагалища и уретры. Наиболее частым клиническим проявлением заболевания были явления уретрита, цервицита и вагинита. Отмечались гиперемия, отечность слизистой оболочки наружного отверстия мочеиспускательного канала, инфильтрация стенок уретры, слизисто-гнойные, слизистые, сукровичные выделения из уретры, зуд и жжение; при массаже уретры выделялось небольшое количество отделяемого в виде слизистой капли; в моче обнаруживались слизистые нити; при этом губки уретры, как правило, не были изменены. Цервицит выявлялся в 90,32% случаев; явления кольпита сопутствовали генитальной вирусно-микоплазменной инфекции у 89,0% больных.

Поскольку воспалительный процесс у обследованных женщин локализовался, в том числе, в шейке матки – месте наибольшей иммунологической активности репродуктивного тракта [8], мы посчитали целесообразным изучить состояние местной противомикробной защиты цервикального канала, проведя для этого исследования клеточных и гуморальных факторов при лечении с использованием гИЛ2. Важный индикатор воспалительного процесса репродуктивного тракта – содержание нейтрофилов в био-

**Рекомбинантный  
ИНТЕРЛЕЙКИН-2  
ЧЕЛОВЕКА**

**РОНКОЛЕЙКИН®**

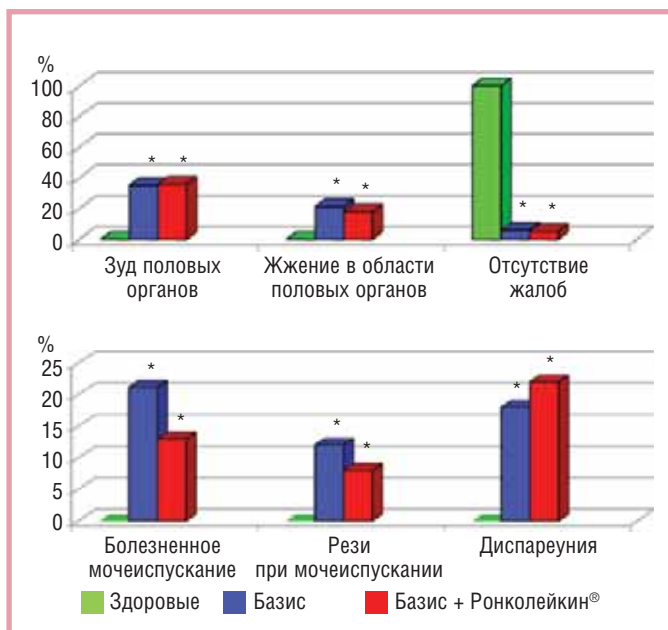
В клинической практике в России и странах СНГ с 1995 года

**АКТИВАЦИЯ ЭФФЕКТИВНОГО ИММУННОГО ОТВЕТА ПРИ:**

- ✓ ИНФЕКЦИОННЫХ
- ✓ ГНОЙНО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ
- ✓ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Применяется у взрослых и детей с первого дня жизни

**BIO  
TECH**  
roncoleykin@mail.ru  
☎ (812) 313-29-48  
☎ (812) 603-27-97  
На правах рекламы. Регистрационное удостоверение № ЛС-001810 от 27.07.2011 года



Основные жалобы женщин с воспалительными заболеваниями мочеполовой системы, ассоциированными с HSV1, 2 и *M. genitalium*, \* – достоверность различий с группой «Здоровые»

логических жидкостях [6]. В цервикальном секрете здоровых женщин оно невелико, однако по мере развития воспалительного процесса увеличивается [3]. Поскольку лейкоциты цервикальной слизи представлены в основном нейтрофилами, которые играют важную роль в защите репродуктивного тракта от инфекции [11, 13] и являются факторами неспецифического звена иммунной системы, нами была подробно изучена их функциональная активность. Клеточный состав цервикального секрета обследованных представлен в основном нейтрофильными гранулоцитами (НГ). Учитывая их преобладание в цервикальной слизи инфицированных, мы подробно изучили их функциональную активность до и после терапии с использованием гИЛ2 (Ронколейкин®; табл. 1).

В процессе исследования были зарегистрированы позитивные изменения факторов врожденного иммунитета (лизосомальная активность нейтрофилов; активность и интенсивность нейтрофилов по НСТ-тесту; фагоцитарная активность цервикального секрета) после лечения с использованием препарата Ронколейкин® по сравнению с показателями после применения только базисной терапии. Исследование содержания иммуноглобулинов в цервикальном секрете пациенток до начала лечения выявило повышение концентрации IgA при снижении уровня sIgA. Поскольку указанные иммуноглобулины напрямую участвуют в защите на уровне поверхностей слизистых, предотвращая инициацию воспаления на поверхности слизистых оболочек гениталий, нарушение их выработки, по нашему мнению, является одним из факторов, провоцирующих нарушения антимикробной защиты слизистой оболочки цервикального канала. Исследование цитокинового профиля цервикального секрета выявило у женщин с HSV1, 2 и *M. genitalium* дисбаланс цитокинов, проявляющийся снижением содержания ИЛ1, ИЛ2, ФНОα и повышением уровня ИЛ8. Недостаточность ИЛ1β, ФНОα, ИЛ2, играющих важнейшую роль в реализации иммунно-воспалительного ответа, может быть причиной снижения функциональной активности нейтрофилов цервикального секрета у инфицированных женщин. Включение препарата Ронколейкин® в комплекс терапевтических мероприятий способствует скорейшей нормализации исследуемых межклеточных медиаторов (табл. 2).

Эффективность терапии оценивали по показателям этиологического и клинического выздоровления, нормализации клинико-лабораторных показателей. Клиническое выздоровление констатировали при стойком исчезновении всех симптомов воспалительного процесса, эрадикации *M. genitalium*, восстановлении показателей иммунных факторов. Клиническая картина на момент завершения комплекса терапевтических мероприятий с применением препарата Ронколейкин® характеризовалась улучшением клинической симптоматики: разрешением цервицита, вагинита, уретрита; исчезновением патологических выделений при скорейшей нормализации их характера; полным прекращением резей при мочеиспускании; отсутствием диспареунии. Включение препарата Ронколейкин® в комплекс терапевтических меро-

Влияние разных видов терапии на клеточные факторы цервикального секрета женщин с воспалительными заболеваниями мочеполовой системы, ассоциированными с HSV1, 2 и *M. genitalium* (M±m)

Таблица 1

Показатель	Здоровые женщины (n=50)	Группа «Базис» (n=50)		Группа «Базис + Ронколейкин®»; (n=45)	
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Общее количество НГ, •10 <sup>9</sup> /л	6,4±0,4	11,8±0,5	8,90±0,24*	10,1±0,3	6,7±0,3**
Количество жизнеспособных НГ, •10 <sup>9</sup> /л	3,4±0,2	7,9±0,2	4,7±0,2*	71,8±1,3	61,0±2,6**
Количество жизнеспособных НГ, %	59,2±2,7	64,3±1,5	62,1±2,4*	4,9±1,3	3,9±0,1**
Лизосомальная активность НГ, %	18,2±1,3	67,0±1,7	30,6±1,1*	66,2±2,9	19,5±1,4**
НСТ-тест НГ спонтанный, %	28,7±1,4	49,3±2,1	36,7±1,3*	51,5±1,1	37,1±0,1**
НСТ-тест НГ спонтанный, у.е.	0,30±0,02	0,70±0,04	0,70±0,02*	0,7±0,2	0,69±0,10**
НСТ-тест НГ активированный, %	52,5±1,0	62,8±2,2	54,2±1,9*	60,2±1,7	58,1±1,2**
НСТ-тест НГ активированный, у.е.	0,90±0,03	1,70±0,05	0,70±0,04*	1,10±0,05	0,80±0,09**

Примечание. Здесь и в табл. 2 достоверность различий: \* – в группе «Базис» до и после лечения, \*\* – в группе «Базис + Ронколейкин®» до и после лечения; p<0,05.



Таблица 2

Влияние разных видов терапии на содержание цитокинов и иммуноглобулинов в цервикальном секрете женщин с воспалительными заболеваниями мочеполовой системы, ассоциированными с HSV1, 2 и *M. genitalium* (M±m)

Показатель	Здоровые женщины (n=50)	Группа «Базис» (n=50)		Группа «Базис + Ронколейкин®» (n=45)	
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
IgA, г/л	0,67±0,0	0,9±0,2	0,80±0,03*	0,2±0,1	0,50±0,10**
sIgA, г/л	0,9±0,1	0,5±0,2	0,7±0,1*	0,60±0,08	0,7±0,2**
ИЛ2, пг/мл	3,2±0,3	1,4±0,8	1,7±0,2*	1,40±0,28	3,5±0,2**
ИЛ1β, пг/мл	3,4±0,2	0,17±0,30	2,6±0,2*	0,19±0,10	3,1±0,2**
ИЛ8, пг/мл	0,9±0,1	11,3±3,7	6,4±0,1*	11,2±0,7	4,93±0,60**
ФНОα, пг/мл	19,2±1,5	1,4±0,4	11,2±1,5*	1,54±0,30	18,4±1,0**

приятный достоверно повышает этиологическую и клинико-иммунологическую эффективность терапии воспалительных заболеваний мочеполовой системы у женщин с HSV1, 2 и *M. genitalium*, что делает обоснованным его использование при данной патологии.

Положительный клинический эффект использования препарата Ронколейкин® с целью местной иммунокоррекции при лечении воспалительных заболеваний мочеполовой системы, ассоциированных с HSV1, 2 и *M. genitalium*, сопровождается снижением общего количества нейтрофилов в цервикальном секрете, лизосомальной активности, нормализацией их спонтанной и индуцированной НСТ-редуцирующей активности, функционального резерва, повышением активности и интенсивности фагоцитоза, способствует нормализации уровней IgA и sIgA, содержания ИЛ1, ИЛ2, ФНОα, ИФНγ, ИЛ8.

## Литература

- Беспалько Ю.В., Зиганшин О.Р., Долгушин И.И. и др. Бестим и Беталейкин в комплексной терапии хронической гонококковой инфекции мочеполовых органов у женщин // Цитокины и воспаление. – 2008; 7 (4): 58–62.
- Гизингер О.А. Влияние низкоинтенсивного лазерного излучения на состояние местного иммунитета репродуктивной системы у женщин с хламидийной инфекцией. Дис. ... канд. биол. наук. Челябинск, 2004.
- Гизингер О.А. Влияние низкоинтенсивного лазерного излучения на нейтрофилы и факторы мукозального иммунитета. Дис. ... д-ра биол. наук. Челябинск, 2010.
- Гизингер О.А., Летяева О.И., Долгушин И.И. НАДФ-оксидаза нейтрофилов: активация и регуляция лазером низкой интенсивности // Южно-Уральский медицинский журнал. – 2015; 2: 11–5.
- Зиганшин О.Р. Сравнительная клинико-иммунологическая характеристика и оценка эффективности цитокиновой терапии воспалительных заболеваний половой системы у мужчин. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Челябинск, 2002.

6. Кетлинский С.А., Калинина Н.М. Цитокины мононуклеарных фагоцитов в регуляции воспаления и иммунитета // Иммунология. – 1995; 3: 30–44.

7. Клинические рекомендации Российского общества дерматовенерологов и косметологов (2013) по ведению больных инфекциями, передаваемыми половым путем, и урогенитальными инфекциями. Под ред. А.А. Кубановой / М., 2013; 45 с.

8. Кузьмин А.Н. Современный взгляд на клиническое течение, диагностику и терапию генитального герпеса у женщин // Consilium Medicum. – 2015; 16 (6): 55–60.

9. Фрейдлин И.С., Назаров П.Г. Регуляторные функции провоспалительных цитокинов и острофазных белков // Вестн. РАМН. – 1999; 5: 28–32.

10. Хаитов, Р.М., Пинегин Б.В. Современные представления о защите организма от инфекции // Иммунология. – 2000; 1: 61–4.

11. Chida Y., Mao X. Does psychosocial stress predict symptomatic herpes simplex virus recurrence? A metaanalytic investigation on prospective studies // Brain Behav. Immun. – 2009; 23 (7): 917–25.

12. Sanchez-Aleman M., Conde-Glez C. et al. Sexual behavior and Herpes simplex virus -2 infection in college students // Arch. Med. Res. – 2005; 36 (5): 74–80.

## THE CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL RATIONALE OF THE USE OF RONCOLEUKIN® (rIL2) IN THE THERAPY OF INFLAMMATORY DISEASES OF THE URINARY SYSTEM

Professor O. Gizinger<sup>1</sup>, Biol. Dr.; Professor O. Ziganshin<sup>1</sup>, MD; T. Ziganshina<sup>2</sup>, Candidate of Medical Sciences; M. Shemetova<sup>2</sup>

<sup>1</sup>South Ural State Medical University, Chelyabinsk

<sup>2</sup>Citymed Medical Center, Chelyabinsk

Clinical and immunological examinations were made in 95 reproductive-aged women with inflammatory diseases of the urinary system, the etiological agents of which were *Mycoplasma genitalium* and herpes simplex virus 1 and 2. The found imbalance of clinical parameters and defects in innate adaptive immunity and levels of the cytokines interleukin (IL)-1, IL2, tumor necrosis factor, and interferon-γ in the cervical secretion was successfully corrected by incorporating Roncoleukin® 500,000 U diluted in 5.0 ml of saline and injected on a gynecological tampon for 2 hours every 10 days into a package of therapeutic measures during mainstay therapy.

**Key words:** Roncoleukin®, innate immunity, cytokines, neutrophilic granulocytes.