

**«Суперлимф» в
комплексном лечении
осложненного раневого
процесса.**

Центр иммунотерапии «Иммунохелп»

Москва – 2006

Коллектив авторов:

**Ковальчук Л.В., Ганковская Л.В., Ярыгин Н. В., Ярема В.И.,
Докторов А.А., Долгина Е.Н., Чадаев А.П., Алиханов Х.А., Юдина
С.М., Иванюшко Т.П., Яковлева. А.В., Крюковский С.Б.,
Плешкова Ю.В.**

Оглавление.

Введение	4
Роль цитокинов в регуляции раневого процесса	5
Топическая цитокинотерапия	7
Механизм действия препарата «Суперлимф»	8
Применение препарата «Суперлимф» в комплексной терапии раневых процессов различной этиологии.	11
Исследование эффективности препарата «Суперлимф» в экспериментальной модели раневого процесса.	11
Терапия вялотекущих раневых процессов	14
Комплексная терапия посттравматических остеомиелитов длинных трубчатых костей.	22
Экспериментальное исследование.	24
Клинические исследования	25
Комплексная терапия послеоперационных ран в гинекологии.	30
А - Комплексная терапия послеоперационных ран промежности.	30
В – Использование препарата с целью профилактики эндометрита, нагноений ран на матке и передней брюшной стенки после кесарева сечения.	35
Терапия повреждений роговицы после экстракции катаракты и имплантации заднекамерной линзы.	40
Комплексная терапия гнойно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области.	43
Терапия воспалительных заболеваний пародонта.	46
Оценка безопасности препарата	50
Список литературы	50

Введение.

В настоящее время проблема выбора оптимальной методики терапии раневого процесса является актуальной для врачей различных специальностей. Особенности современной раневой инфекции заключаются как в наличии устойчивых к антибактериальной терапии штаммов микроорганизмов, так и в развивающемся дисбалансе иммунных механизмов с возникновением иммунодепрессивного состояния, что влечет за собой осложнения раневого процесса с переходом его в вялотекущее воспаление.

Известно, что для успешного лечения раневого процесса необходимо соблюдать принцип соответствия проводимой терапии определенной фазе или стадии раневого процесса.

Выделяют три основные фазы раневого процесса: - 1- экссудация, 2 – пролиферация или грануляция, 3 – эпителизация.

В первую фазу воспалительный отек с образованием экссудата возникает в результате нарушения целостности ткани, повреждения микроциркуляторного русла, расширения и повышения проницаемости капилляров, вызываемых гистамином и брадикинином. В результате лизиса тканей высвобождающимися протеолитическими ферментами развивается разрушение коллагена. Очищение раны происходит за счет фагоцитоза. При хронических процессах эта фаза может значительно затягиваться.

На стадии грануляции катаболические процессы сменяются анаболическими, что приводит к пролиферации клеток – макрофагов, лейкоцитов и фибробластов. В том числе идет и пролиферация капилляров, что связано с явлениями гипоксии в ране. Грануляционная ткань постепенно заполняет полость раны.

В фазе эпителизации происходит миграции эпителиальных клеток с периферии раны и постепенное ее закрытие. Растущие коллагеновые волокна обеспечивают стягивание краев и увеличение механической прочности раны. Отмечается сокращение числа фибробластов и дифференцировка их в фиброциты, постепенно формируется рубцовая ткань.

Каждая фаза раневого процесса диктует свои требования к средствам местного лечения. На первой стадии требуются средства, позволяющие как можно скорее

добиться полного очищения полости или поверхности раны от некротических масс и экссудата, возможно комбинирование антибактериальной терапии с местным применением антисептиков и протеолитических ферментов. Средства, используемые во второй фазе раневого процесса, призваны поддерживать оптимальную среду в ране и стимулировать рост грануляций. В последнее время повышенное внимание уделяется также средствам, обладающим регулирующим действием на клетки, участвующие в процессе регенерации тканей.

Роль цитокинов в регуляции раневого процесса.

Основное внимание в работах, посвященных регенерации, уделяется роли клеточных взаимодействий, которые регулируются нервными, эндокринными и гуморальными механизмами. В настоящее время заживление раны рассматривают как сложный биологический процесс, в котором принимают участие множество регулирующих систем, в том числе и иммунная, так как функциональная активность фагоцитарных клеток, лимфоцитов и секретируемых ими факторов - цитокинов, во многом определяют течение раневого процесса.

Известно три основных исхода заживления раны:

- нормальное заживление (первичным натяжением);
- вяло текущая или замедленная регенерация (частично вторичным натяжением);
- заживление с образованием гипертрофических рубцов (вторичным натяжением).

В первом случае, при сбалансированном соотношении процессов регенерации и воспаления происходит заживление раны в оптимальные сроки, в этом случае нарушений со стороны иммунной системы не выявляется. Второй и третий случаи протекают, как правило, при иммунодепрессивных состояниях, что ведет к значительным нарушениям процессов регенерации тканей. Было замечено, что в случае активации местных иммунных реакций клеточно-опосредованного типа регенераторные процессы восстанавливаются, и сроки заживления ран нормализуются.

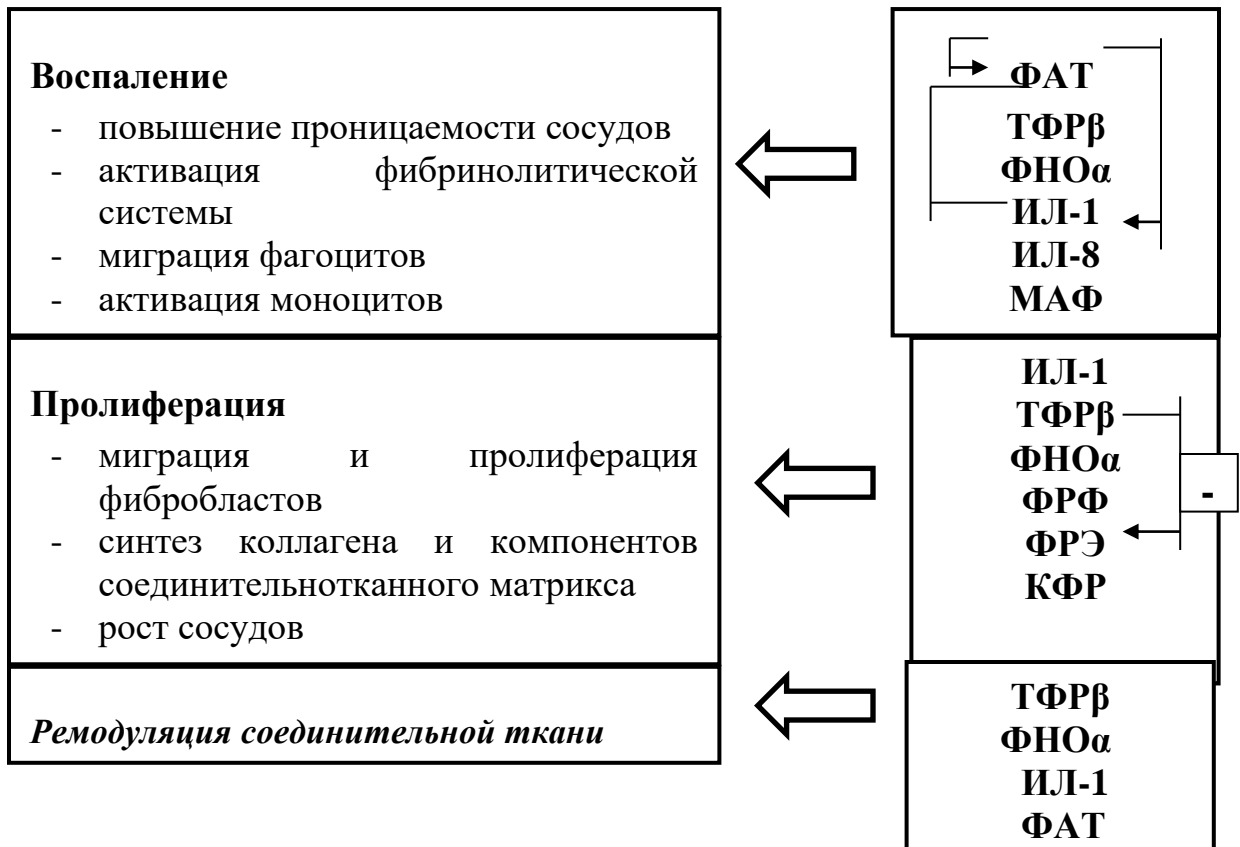
Замечено, что нарушение этапов заживления может быть связано с дефектом в системе взаимодействующих клеток лимфоцит - фагоцит - фибробласт, который образуется из-за дисбаланса в выработке пептидных медиаторов иммунной системы.

Итак, сформированное в последние годы представление о цитокинах как о единой системе регуляции клеточных функций органов и тканей играет важную роль во многих физиологических и патологических процессах в организме, в том числе, и регенерации тканей.

Сейчас достоверно известно, что классические иммунопептиды, наряду с внутрисистемной регуляцией иммунных процессов, контролируют рост, дифференцировку и функциональную активность клеток различной тканевой принадлежности.

Так, в первые одну-две недели после повреждения, когда в ране развивается процесс воспаления, важную роль играют цитокины из группы провоспалительных. К данным иммунопептидам относятся: фактор некроза опухоли α (ФНО α), интерлейкин-1 (ИЛ-1), интерлейкин-8 (ИЛ-8), недостаточная выработка которых может способствовать переходу процесса в вялотекущий за счет низкой активности клеток фагоцитарного ряда.

Иммунопептиды – биологические регуляторы репарации



В последующие фазы пролиферации (2 - 4 недели после повреждения) и ремодуляции соединительной ткани (1 месяц – 1 год) особое значение приобретают факторы роста клеток различных типов: трансформирующий фактор роста β (ТФР β), фактор роста фибробластов (ФРФ), факторы роста эндотелиальных (ФРЭ) и эпителиальных клеток, фактор роста кератиноцитов (КРФ), фактор, активирующий тромбоциты (ФАТ). Данные факторы регулируют синтез коллагена и компонентов соединительнотканного матрикса, рост сосудов и реэпителизацию, от их соотношения зависит исход раневого процесса. Так, например, избыточная концентрация ТФР β приводит к избыточному рубцеванию.

В связи с вышесказанным, применение иммуномодулирующих препаратов из группы цитокинов может являться весьма перспективным в терапии патологических процессов, связанных с повреждением различных тканей.

Топическая цитокинотерапия.

В настоящее время все более широкое применение в клинике находят препараты патогенетического действия, осуществляющие терапевтические эффекты через физиологическую регуляцию патологических процессов в организме. Перспективным направлением в этой области является топическая цитокинотерапия. 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: в частности, процессы повреждения и воспаления тканей, с одной стороны, и процессы репарации и регенерации с другой, регулируются цитокинами.

Цитокины обладают такими свойствами, как плейотропность, каскадность, синергизм и антагонизм, что в каждом конкретном случае приводит к уникальности регуляции межклеточных взаимодействий при развитии того или иного процесса. Таким образом, сильной стороной применения цитокинотерапии является физиологичность и в то же время своеобразность действия цитокинов на патогенез различных заболеваний. Ярким примером может служить иммуномодулирующее действие данных пептидов: в случае недостаточности механизмов активации клеток, которая может быть обусловлена дисбалансом

выработки цитокинов, применение цитокинов как терапевтического средства приводит к усилению функциональной активности клеток иммунной системы, и наоборот, при гиперактивности этих клеток дополнительная доза цитокинов вызывает нормализацию их деятельности.

Естественно, что такое действие обосновывает применение цитокинов при широком круге заболеваний.

Иммуотропный препарат «Суперлимф» представляет собой стандартизированный комплекс цитокинов, среди которых определена активность интерлейкинов (ИЛ-1,2,6), фактора некроза опухоли α (ФНО α), фактора, ингибирующего миграцию фагоцитов (МИФ), трансформирующего фактора роста β (ТФР β). Комплексный состав препарата не только позволяет расширить область его применения, но опять-таки максимально приближает его действие к физиологическому, так как в организме регулирующее действие цитокинов на клетки-мишени определяется не индивидуальной молекулой, а их композицией.

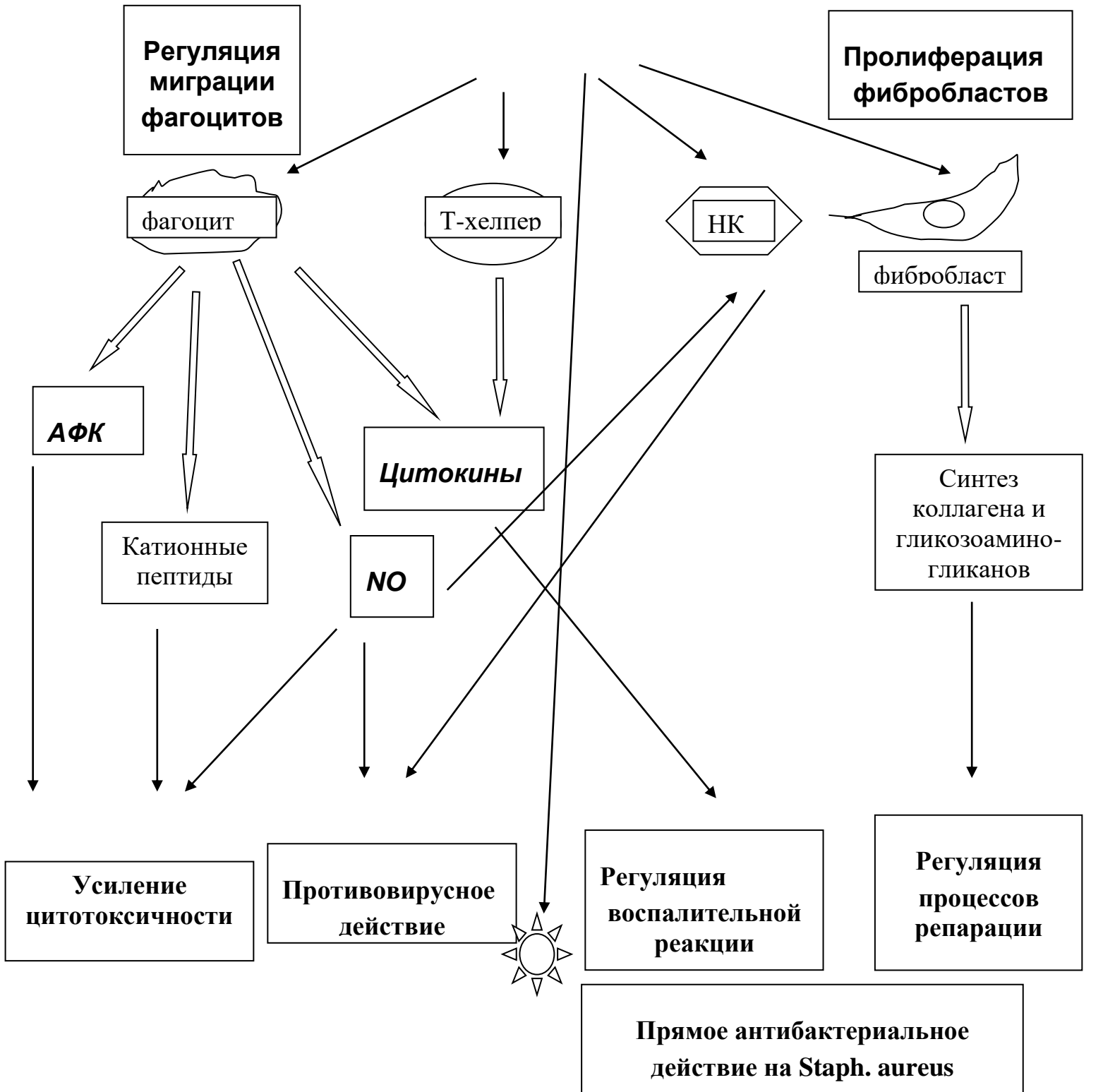
Механизм действия препарата.

Основной механизм действия «Суперлимфа» связан с активацией клеток фагоцитарного ряда, фибробластов и усилением взаимодействий между этими клеточными элементами. Препарат стимулирует фагоцитоз макрофагов и нейтрофилов, выработку ими активных форм кислорода и азота, продукцию клетками собственных цитокинов, регулирует их миграцию, активирует противоопухолевую цитотоксичность и способствует гибели внутриклеточных паразитов. В то же время «Суперлимф» регулирует функциональную активность фибробластов, синтез ими коллагена и гликозаминогликанов.

Кроме того, под влиянием экзогенных цитокинов происходит изменение собственного цитокинового фона тканей, что индуцирует приток в очаг в основном мононуклеарных фагоцитов, в связи с чем воспалительная реакция приобретает локальный и менее выраженный характер. Усиление функциональной активности макрофагов способствует более быстрой резорбции продуктов распада и усилению репаративных процессов с полным восстановлением дефекта без образования грубых рубцов.

В настоящее время продемонстрировано прямое антибактериальное действие препарата , а также опосредованное - через активацию выхода лизосомальных ферментов лейкоцитов, в частности, катепсинов.

Механизм действия препарата «Суперлимф» (комплекс естественных цитокинов).



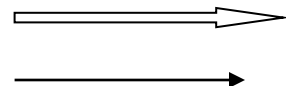
Условные обозначения:

НК-натуральные киллеры

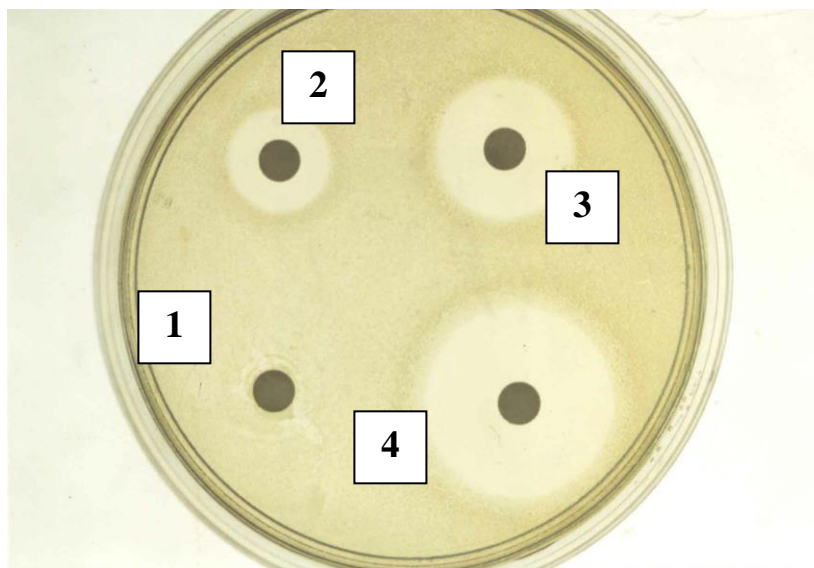
NO - оксид азота

АФК – активные формы кислорода

синтез и продукция
действие



Прямое противостафилококковое действие «Суперлимфа» в зависимости от его концентрации.



- 1 – контроль (диск без «Суперлимфа»);
- 2 – диск с концентрацией 20 мкг/10 мкл «Суперлимфа»;
- 3 – диск с концентрацией 200 мкг/10 мкл «Суперлимфа»;
- 4 - диск с концентрацией 2000 мкг/10 мкл «Суперлимфа»
(*Staphylococcus aureus* ATCC 6538p)

Противовирусный эффект «Суперлимфа» обусловлен как прямым ингибирующим действием препарата на репликацию вируса герпеса, так и опосредованным через активацию цитотоксических клеток-эффекторов (макрофагов, естественных киллеров и др).

Таким образом, с одной стороны «Суперлимф» применяют в терапии заболеваний различной этиологии, сопровождающихся воспалением и нарушением репарации, а с другой стороны, в терапии воспалительных заболеваний, сопровождающихся развитием локального иммунодефицита.

Фармакологические свойства.

«Суперлимф» снижает развитие воспалительных реакций, стимулирует регенерацию, предупреждает образование грубых рубцов, оказывает прямое антибактериальное и противовирусное действие, обладает антиоксидантной активностью.

Применение препарата «Суперлимф» в комплексной терапии раневых процессов различной этиологии.

Критериями применения цитокинотерапии при различных раневых процессах является наличие хронического воспаления с нарушением репаративных процессов кожи и слизистых тканей после оперативного вмешательства, травмы, воспалительных заболеваний органов и т.д. в качестве дополнения к этиотропной терапии и в случаях ее неэффективности. Известно, что эти заболевания, как правило, сопровождаются не только системными иммунными нарушениями, но и дефектами иммунных процессов в слизистых и тканях.

Кроме того, препарат может являться профилактическим средством, применяемым с целью предотвращения послеоперационных осложнений в хирургической практике.

Патогенетическим обоснованием применения «Суперлимфа» является выраженное иммуномодулирующее действие препарата на фибробласты кожи человека, пародонта и роговицы: регуляция синтеза коллагена и их пролиферативной активности.

Экспериментально-морфологические исследования на моделях проникающих ран роговиц, ожогов роговицы, антиглаукоматозной операции показали, что препарат регулирует течение всех стадий раневого процесса, способствует быстрой ликвидации воспаления, активации репаративных процессов в роговице, предупреждает избыточное рубцевание за счет синтеза коллагена 4 типа.

Исследование эффективности препарата «Суперлимф» в экспериментальной модели раневого процесса.

Материалы и методы: для изучения действия препарата была использована модель раневого процесса у кроликов. Кроликам наносили в лопаточной области 2 кожно-мышечные раны, каждая площадью 380-400 мм² и исследовали влияние различных лекарственных форм препарата: лиофилизированный порошок (100 мкг в ампуле) и суппозитории (25 единиц).

Состояние ран (гиперемия, отечность тканей вокруг раневого дефекта, количество раневого отделяемого, момент появления первых грануляций и появления

признаков эпителизации) оценивали в динамике на 5, 10, 15, 20, 25 и 30 – е сутки после нанесения раны.

Также проводили планиметрию - измерение площади раны и скорости заживления раны по формуле Л.Н. Поповой, (1942) и цитологическое исследование раны (метод «мазков-отпечатков» М.Н. Покровской (1981) и К.М. Фенчина (1989)).

Исследуемые группы: первая группа – животные, леченые раствором «Суперлимфа», приготовленным следующим образом: содержимое ампулы растворяли в 2 мл раствора физиологического раствора и применяли локально по 0,25 мл на рану в виде аппликаций 2 раза в сутки в течение 5-ти дней. Суточная доза составили 25 мкг. Вторую группу животных лечили по следующей схеме: суппозитории (25 ед) вводили ректально 1 раз в сутки в течение 5-ти дней. **Контрольной группе** животных вводили суппозитории, содержащие масло како без активной субстанции препарата (плацебо).

Результаты исследований: планиметрические показатели и сроки заживления ран представлены на рисунке 1. Видно, что местное применение раствора препарата «Суперлимф» сокращало сроки заживления ран с $32 \pm 2,5$ (группа, получавшая плацебо) до $16 \pm 6,7$ суток.

Планиметрические показатели и сроки заживления ран при применении препарата "Суперлимф"

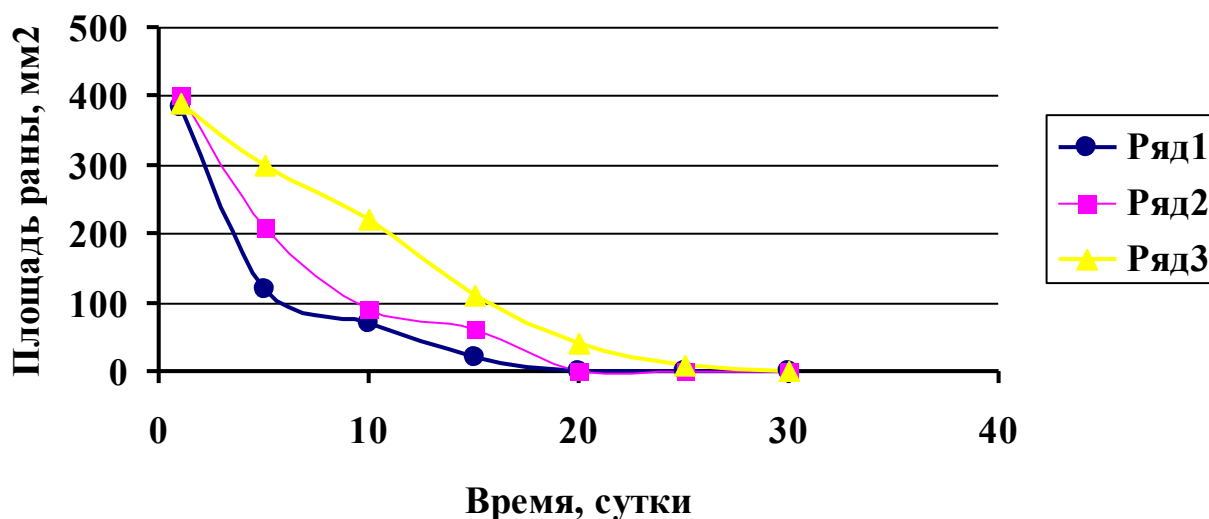


Рис. 1. Планиметрические показатели.

Ряд 1 – лечение раны раствором «Суперлимф» локально

Ряд 2 – применение «Суперлимфа», суппозитории, ректально

Ряд 3 - применение плацебо, суппозитории

Ректальное применение «Суперлимфа», суппозиторий также в значительной степени стимулировало процесс заживления ран у кроликов. К 20-м суткам раны были полностью эпителизированы. При этом не отмечалось повышения температуры и других побочных явлений.

Скорость заживления ран у различных групп животных была неодинаковой (средний темп заживления) у первой группы - $13 \pm 4,4$, у второй группы – $12,3 \pm 3,2$, у контрольной группы - $6 \pm 2,6$.

Динамика сокращения раневого дефекта у первой и второй группы была схожа. При лечении раствором «Суперлимфа» или «Суперлимф», суппозитории 80-90% раневого дефекта сокращалось на 9-ые – 12-ые сутки, тогда как у кроликов контрольной группы, леченых плацебо, раневой дефект сокращался лишь на 30-50% (рис.1).

Морфологическое исследование раневого отделяемого показало, что при действии препарата «Суперлимф», суппозитории, также как и при локальном применении, на 6-ой день лечения количество мононуклеарных клеток увеличивалось в среднем в 2-2,5 раза по сравнению с контрольной группой. Можно предположить, что раннее накопление макрофагов в зоне воспаления и их активация является необходимой предпосылкой для активации процессов репарации.

Эффективность локального применения препарата «Суперлимф» исследована в комплексной терапии больных с раневыми процессами различной этиологии:

- в терапии вялотекущих раневых процессов (после оперативных вмешательств и трофических язв)
- в комплексной терапии посттравматических остеомиелитов длинных трубчатых костей

- в терапии послеоперационных ран промежности и профилактике эндометрита и нагноений ран на матке и передней брюшной стенки после кесарева сечения.
- в терапии повреждений роговицы после экстракции катаракты и имплантации заднекамерной линзы.
- в комплексной терапии гнойно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области
- в терапии воспалительных заболеваний пародонта

Результаты клинических исследований на группе здоровых добровольцев продемонстрировали отсутствие реактогенности препарата и его безопасность: Не было выявлено системных и местных побочных эффектов. При применении препарата не наблюдалось повышения температуры тела, гиперемии, бледности, сыпи на коже и слизистых.

1. Терапия вялотекущих раневых процессов.

Клинические испытания проводились совместно с кафедрой общей хирургии педиатрического факультета Российского государственного медицинского университета. Руководитель испытаний - зав. кафедрой, профессор Чадаев А.П., исполнители старший научный сотрудник, профессор Алиханов Х.А. и аспирант Манзаев Ч.И

Патогенетическое обоснование применения препарата «Суперлимф».

Нами исследован исходный иммунный статус больных до применения «Суперлимфа» и после завершения лечения перед выпиской.

Применение «Суперлимфа» в комплексном лечении больных с вялотекущими раневыми процессами приводит к изменению показателей основных звеньев иммунитета (увеличению общего количества лимфоцитов, Т-лимфоцитов, Т-хелперов, В-лимфоцитов, уровня IgG, реакции бластной трансформации на ФГА, снижению количества цитотоксических Т-лимфоцитов).

Оценивая результаты иммунологических исследований, можно отметить, положительное воздействие «Суперлимфа» на показатели иммунного статуса.

Таким образом, испытания в группе больных с вялотекущими раневыми процессами свидетельствуют об отсутствии местнораздражающего действия

«Суперлимфа» и активации заживления вялотекущих ран у больных с тяжелой формой диабета.

Способ применения препарата: препарат применялся местно ежедневно в количестве 0,5-1,0 мл (50-100 мкг/мл) в зависимости от размера раны. При площади раны менее 4 см² на рану после стандартной обработки накладывался тампон, смоченный препаратом, при большей площади - рана орошалась раствором Суперлимфа, после накладывалась стерильная повязка.

Исследуемые группы: оценка препарата «Суперлимф» была проведена в контролируемых клинических условиях на больных опытной группы в сравнении с больными контрольной группы, получавших вместо «Суперлимфа» «плацебо» (раствор полиглюкина - наполнителя препарата).

Для лечения больных с вялотекущими ранами препарат «Суперлимф» и «плацебо» применялись местно в дополнение к этиотропной и симптоматической терапии. При лечении трофических язв проводилась монотерапия «Суперлимфом» или «плацебо»

Испытания были проведены на 32 больных с вялотекущими раневыми процессами после оперативных вмешательств и трофическими язвами. Из них 20 больных составили **основную (опытную)** группу, 12 - **контрольную**. Все больные имели сопутствующий сахарный диабет и хроническую венозную недостаточность и были преимущественно пожилого и старческого возраста (45 - 80 лет).

Обе группы исходно были равны по характеру раневого процесса, и распределение больных между ними было случайным.

Все больные получали традиционный набор этиотропных и симптоматических лекарственных средств в соответствии с выявленной патологией. До применения «Суперлимфа» больные в клинике получали комплексное лечение в течении от 7 до 28 дней, включающее оперативное вмешательство, антибактериальную, противовоспалительную и дезинтоксикационную терапию.

Материалы и методы.

Критерии включения больных в испытания.

(показания к применению «Суперлимфа»)

- Отсутствие явной положительной динамики раневого процесса в послеоперационном периоде в течение 10-14 дней.
 - Темпы сокращения площади ран менее 2,5-3,0 % в сутки.
 - Наличие трофической язвы на фоне хронической венозной недостаточности (ХВН).
- Наличие сопутствующих заболеваний с резким нарушением показателей иммунитета.

Критерии оценки переносимости (реактогенности и безопасности) препарата:

- отсутствие системной реакции на введение препарата (повышение температуры тела через 1, 3, 6, 9, 24 часа, появление гиперемии, бледности кожи, появление сыпи на коже и слизистых через 0,5-24 часа);
- увеличение регионарных лимфатических узлов после начала применения препарата;
- отсутствие местной реакции на введение препарата (возникновение боли, зуда, жара в ране в момент применения и 24 часа спустя).

Критерии оценки динамики раневого процесса:

- сроки очищения ран от некротических тканей, появление активных грануляций, появление краевой эпителизации, эпителизация 1/2 площади раны, темп заживления раны, средние сроки лечения больного.

Определение иммунологических параметров: определялись следующие иммунологические показатели: количество лимфоцитов, Т-лимфоцитов, Т-хелперов и цитотоксических Т-лимфоцитов, В-лимфоцитов, уровни иммуноглобулинов G, M и A, а также реакция бласттрансформации лимфоцитов на ФГА и митоген лактоноса, как показатель уровня клеточного иммунитета.

Результаты клинических испытаний.

Все испытуемые больные были распределены следующим образом:

Таблица 1

Этиология раневого процесса.	Пациенты, леченные Суперлимфом. (опыт)	Пациенты, получавшие плацебо. (контроль)
Трофические язвы на фоне ХВН.	10	6
Вялотекущие гнойные раны, из них: - нагноение после ампутации голени; - после вскрытия флегмоны мягких тканей.	10 5 5	6 3 3
Итого	20	12

Все больные с трофическими язвами поступали в отделение в сроки от 1,5 до 3 месяцев после появления язвы и безуспешного амбулаторного лечения. Лечение больных начинали сразу после поступления. В основной группе местно применялся только «Суперлимф», в контрольной группе- «плацебо».

У всех больных, получавших препарат, в течение всего периода лечения не отмечено системных реакций, объективно регистрируемых в виде повышения температуры тела, появления сыпи, гиперемии или бледности кожи и слизистых. Не наблюдалось возникновения боли, жжения, зуда в ране. В ряде случаев больные

отмечали на 1-2-е сутки анальгезирующий эффект препарата. Не отмечено увеличения регионарных лимфатических узлов. Эти результаты свидетельствуют об отсутствии реактогенности, токсичности, местнораздражающего действия и аллергических реакций на препарат «Суперлимф».

В группе больных с трофическими язвами, леченных «Суперлимфом», очищение язвенных поверхностей происходило к 5-6 дню, практически одновременно появлялась краевая эпителизация (табл.2). При проведении планиметрии у этих больных показатели темпов и сроков эпителизации в случае применения «Суперлимфа» были достоверно выше, чем в контрольной группе. Так, в основной группе ежесуточные темпы эпителизации составили $4,67 \pm 0,5\%$, а в контрольной- $3,45 \pm 0,2\%$ ($P \leq 0,05$, по непараметрическому критерию Вилкоксона). Общий койко-день составил $20,0 \pm 4$ - в основной группе и $26,7 \pm 5$ - в контрольной группе.

Динамика раневого процесса у больных с трофическими язвами.

Таблица 2

Критерии раневого процесса.	Основная группа. (Суперлимф)	Контрольная группа. (плацебо)
Очищение раны от некротических масс.	$5,8 \pm 1,34^*$	$8,5 \pm 0,8$
Появление активной грануляции.	$7,2 \pm 1,4$	$9,0 \pm 0,6$
Эпителизация раны на 50%.	$14,1 \pm 1,7^*$	$15,2 \pm 1,7$

Средний темп заживления раны.	4,67 ± 0,6*	3,4 ± 0,2
Средние сроки лечения больных.	20,0 ± 4,0	26,7 ± 5,0

- Значения достоверно отличаются от контрольной группы ($P \leq 0,05$) по критерию Вилкоксона.

Исследования были проведены также в группе больных с вялотекущими ранами после различных оперативных вмешательств. Для сопоставимости исходных состояний в группу были включены больные с нагноениями раны после ампутации голени и вскрытия флегмон мягких тканей (площадь раны составила $10 \pm 3,5$ см).

Лечение «Суперлимфом» начинали в сроки от 7 до 14 дней от момента нагноения раны и на 4-7-е сутки после вскрытия флегмон мягких тканей. В начальный период раны были тусклыми, багрово-синюшными, с фибринозным налетом, небольшими краевыми некрозами, отечными подрытыми краями. Местное лечение в основной группе включало обработку раны растворами перекиси водорода и наложением повязки, смоченной раствором «Суперлимфа» (содержимое флакона растворяли в 1-2 мл физиологического раствора). Всем больным продолжалась симптоматическая комплексная терапия.

После начала применения «Суперлимфа» в первые 2-3 дня наблюдалось активация воспалительного процесса в ране в виде усиления отека и гнойной экссудации. Это вполне объяснимо тем, что в состав препарата входят провоспалительные цитокины ИЛ-1, ФНО. К 3-4 дню воспалительные явления в ране полностью исчезали и на 5-6 день появлялись активные грануляции. В зависимости от тяжести раневого процесса в сроки от 10 до 18 дней рана сокращалась в размерах и представляла собой чистую грануляционную рану с активной краевой эпителизацией. Средний темп заживления таких ран был почти в 2 раза выше, чем в контрольной группе (табл.3). В контрольной группе раневой

процесс протекал более медленно. В двух случаях возникла необходимость повторной некрэктомии.

Динамика раневого процесса у больных с вялотекущими ранами.

Таблица 3

Критерии раневого процесса.	Основная группа. (Суперлимф)	Контрольная группа. (плацебо)
Уменьшение отека.	3,5 ± 0,6*	6,8 ± 3,2
Исчезновение гиперемии	4,6 ± 0,6	6,6 ± 2,9
Появление активной грануляции.	6,1 ± 0,4*	10,2 ± 3,8
Эпителизация раны на 50%.	10,5 ± 1,5	12,8 ± 3,0
Средний темп заживления раны.	6,3 ± 1,1*	3,9 ± 1,1

* Значения достоверно отличаются от контрольной группы по критерию Вилкоксона. ($P \leq 0,05$).

Цитологические исследования.

В целом, в начале лечения отмечался преимущественно дегенеративно-воспалительный тип цитограммы, что отражает слабые признаки воспалительной реакции.

В препаратах раневых отпечатков содержалось большое число нейтрофилов в состоянии дегенерации и деструкции в виде кариопикноза и кариорексиса, цитолиза. Причем цитологическая картина в обеих группах отличалась незначительно. Затем, на 2-3 сутки после начала лечения при исследовании раневых отпечатков у основной группы отмечается выраженный воспалительный тип цитограммы, тогда как у больных контрольной группы изменения в картине цитограммы практически не отличались от исходных.

В дальнейшем, при местном применении «Суперлимфа», отмечается устойчивая динамика в сторону регенераторных признаков цитограммы. На 5-7 сутки отмечается воспалительно-регенераторный тип цитограммы.

В дальнейшем, начиная с 9-х суток, была характерна только регенераторная картина цитограммы, при которой содержание мононуклеарных клеток в препарате превышало содержание гранулоцитов.

Электронная автордиография.

Для выяснения действия препарата на функциональную активность клеток раны было выполнено электронно-микроскопическое исследование с автордиографией, с помощью меченого радиоактивным серебром предшественника РНК - уридина.

Исследование выполняли на 2 и 7 сутки от начала лечения. В первых биопсийных материалах, наряду с картиной незавершенного фагоцитоза обрывков коллагеновых волокон макрофагом, отмечался низкий уровень синтеза РНК, на что указывали единичные включения радиоактивного уридина.

При электронно-автордиографическом исследовании биоптатов ран через 7 дней после начала лечения отмечался интенсивный синтез РНК, на что указывало большое число включений зерен серебра в ядре макрофага, причем зерна радиоактивного серебра отмечались и в цитоплазме клетки, где отмечалось обильное количество лизосом.

Таким образом, проведенные морфологические исследования, включая электронную микроскопию с автордиографией, подтвердили стимулирующее воздействие «Суперлимфа» на репаративные процессы.

Выводы. Подведя итоги клинического испытания препарата «Суперлимфа» на больных с вялотекущими раневыми процессами, можно констатировать отсутствие реактогенности препарата и его безопасность. При проведении испытаний ни у одного больного не наблюдалось системных реакций на введение препарата, объективно регистрируемых в виде повышения температуры тела, появления гиперемии или бледности кожи и слизистых, появления сыпи. Отсутствовали и местные реакции. Не отмечено возникновения боли, жжения, зуда в ране, увеличения регионарных лимфатических узлов. В первые 2-3 дня применения «Суперлимфа» наблюдалась активация воспалительного процесса в ране у группы пациентов с вялотекущими ранами, что объясняется наличием провоспалительных цитокинов в препарате. Однако, при дальнейшем лечении «Суперлимфом» на 3- 4-е сутки отек и гиперемия исчезали, появлялись активные грануляции и краевая эпителизация.

Отмечен иммуномодулирующий эффект препарата и его терапевтическая эффективность на течение раневого процесса. Так, при лечении послеампутированных нагноений и флегмон мягких тканей в довольно короткий срок происходило очищение раны, появление активных грануляций, краевой эпителизации. При лечении «Суперлимфом» трофических язв в половине случаев удалось добиться эпителизации язвенной поверхности, на одну треть сократить сроки очищения от некротических тканей, что позволяло в более ранние сроки выполнить плановое оперативное лечение больных.

2.Комплексная терапия посттравматических остеомиелитов длинных трубчатых костей.

Хронический посттравматический остеомиелит длинных трубчатых костей среди этого вида заболеваний занимает особое место, так как он характеризуется длительностью, прогрессирующим течением, трудностью в диагностике и лечении, а также склонностью к рецидивированию. Сохраняется большое количество случаев инвалидизации этого рода пациентов Затрудняет процесс лечения хронических форм остеомиелита высокая вирулентность, часто

резистентных форм микроорганизмов, снижение иммунной защиты, нарушения крово- и лимфообращения, а также анатомического строения конечностей.

Патогенетическое обоснование применения препарата «Суперлимф».

Все больше исследований показывают наличие иммунодефицита у больных с гнойно-воспалительными заболеваниями, что снижает эффективность самых современных видов и схем комплексного лечения данной категории больных. Не секрет, что у большинства больных, подвергшихся оперативному вмешательству, развивается послеоперационный иммунодефицит, обусловленный операционным стрессом, который переживают все пациенты под наркозом, массивной инфузионной и иной терапией на всех этапах лечения.

Отечественными и зарубежными авторами накоплен колоссальный материал, характеризующий изменения функций иммунной системы при травматической болезни. Эти изменения затрагивают все звенья иммунной системы от стволовой клетки до клеток - эффекторов, и сам факт развития иммунодефицита при травме не вызывает сомнений. Возникновение гнойных осложнений травматической болезни обычно связывается со степенью выраженности иммуносупрессии, зависящей в основном от возраста больного, вида, тяжести травмы и величины кровопотери. Тем не менее, при одной и той же тяжести травмы у разных больных исход может быть разным, что, по мнению многих авторов, зависит от изменений функций иммунной системы.

Доказано, что осложненное течение травматической болезни сопровождается угнетением продукции IgG, зависящим от активации Т-лимфоцитов с супрессорной функцией. Снижение продукции цитокинов, пролиферативной активности и цитотоксических реакций характерно для любого течения травматической болезни. Все эти данные свидетельствуют в пользу существования различных вариантов иммунодефицитов при травматической болезни. Из вышесказанного видно, что состояние иммунной системы играет важную роль в развитии неспецифической гнойной инфекции костной ткани после получения травм различной тяжести.

Исследования проведены д.м.н. Ярыгиным В.Н. на базе отделения костной гнойной патологии Городской клинической больницы № 59 (главный врач Т.М. Мякушева), которое является клинической базой кафедры травматологии,

ортопедии и военно-полевой хирургии Московского государственного медико-стоматологического университета.

Экспериментальное исследование.

Методы. В экспериментальной части настоящего исследования проведен эксперимент на 63 кроликах, на локтевой кости которых моделировали инфицированный костный дефект.

Все животные были разделены на 9 групп (по 7 животных в каждой), затем в инфицированный костный дефект, сразу или через семь дней после операции, вводили в различных комбинациях иммуномодулирующие препараты («Тимоген», «Суперлимф») или протеолитический фермент (кристаллический химотрипсин). Все животные выводились из эксперимента на 14, 21 и 42 сутки. полученный материал исследовали макроскопически, а также при помощи световой и сканирующей электронной микроскопии.

Результаты экспериментального исследования.

При морфологическом исследовании материала было обнаружено, что введение микробной взвеси вызывает развитие изменений костных структур ближайших участков костномозгового канала. Так, на 14 сутки на периостальной поверхности кости образовывалась костная мозоль. В раневом канале также появлялись неравномерно распределенные участки грубоволокнистой костной ткани. На 21 сутки эксперимента наблюдалась частичная резорбция пластинчатой костной ткани диафиза. При этом нарушалась целостность стенок раневого канала. Массивная костная мозоль определялась на периостальной и эндостальной поверхностях диафиза трубчатой кости. На 42 сутки продолжалась активная резорбция остатков пластинчатой кости, которые иногда полностью отделялись от остальных костных структур. Трабекулы грубоволокнистой костной ткани сливались между собой, формируя новообразованный фрагмент диафиза кости.

Введение лекарственных препаратов в раневой канал ускоряло процессы репарации кости в различной степени. Наилучший результат был достигнут при использовании комплекса Химотрипсин-«Тимоген»-«Суперлимф», которые вводились в момент операции (химотрипсин) и на следующий день (одновременно «Тимоген»-«Суперлимф»).

На 14-е сутки новообразованная грубоволокнистая костная ткань практически полностью заполняла раневой канал, а область операционного вмешательства была окружена регенератом. На 42-е сутки эксперимента остатки погибшей кости полностью резорбировались. Диафиз представлялся новообразованными костными структурами, в которых на месте костного дефекта оставалось лишь небольшое постепенно облитерирующее отверстие.

На рисунке 2 представлены характерные фотографии экспериментальных ран.

Таким образом, экспериментально было доказано, что раннее введение комплекса «Суперлимф»-«Тимоген» в инфицированную костную рану ускоряет течение регенераторных процессов.

Клинические исследования.

Исследуемые группы: клиническая часть исследования включает анализ лечения 416 больных в возрасте от 15 до 88 лет с поражением костей скелета. Оперативное лечение проведено всем пациентам; некоторые из них оперировались повторно.

У части обследуемых остеомиелитический процесс развился в течение года после травмы, 68% больных страдали остеомиелитом более года. Причинами развития посттравматического остеомиелита (53% пациентов) являлись как открытые, так и закрытые переломы трубчатых костей конечностей. Гнойные осложнения после реконструктивных операций отмечены у 3% пациентов. Пациенты были разбиты на несколько групп в зависимости от размеров патологического очага и характера поражения мягких тканей.

При микробиологическом исследовании гнойного отделяемого установлено, что микрофлора в 74% случаев представлена стафилококком, причем в 17% - в монокультуре и в 83% - в ассоциации с другими микроорганизмами (вульгарным протеом, кишечной палочкой, стрептококком, дрожжеподобными грибами).

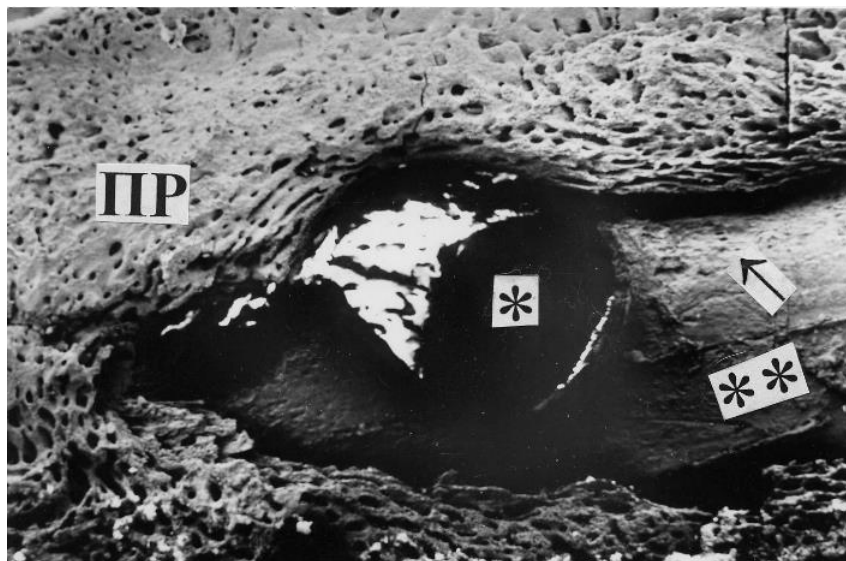


Рис.2 А. Модель травматического остеомиелита. 14 сутки. (*) - костный дефект. (**) - сохранившиеся участки пластинчатой кости. (↑) - участки резорбции на периостальной костной поверхности. (ПР) - периостальный костный регенерат. СЭМ. Ув.20,4.

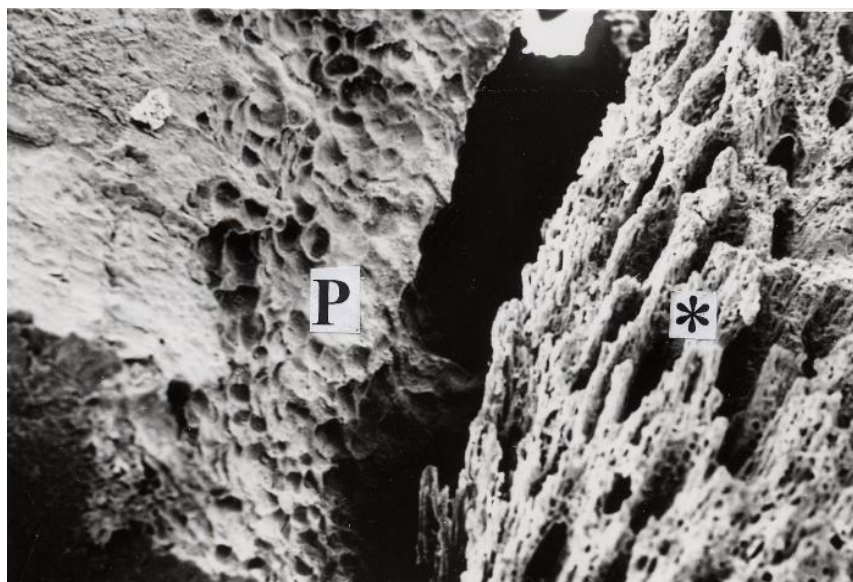


Рис.2 А. Участки резорбции (Р) пластинчатой костной ткани по периметру дефекта и зона формирования грубоволокнистых костных структур (*) на эндостальной поверхности кости. Модель травматического остеомиелита. 14 сутки. СЭМ. Ув. 101.

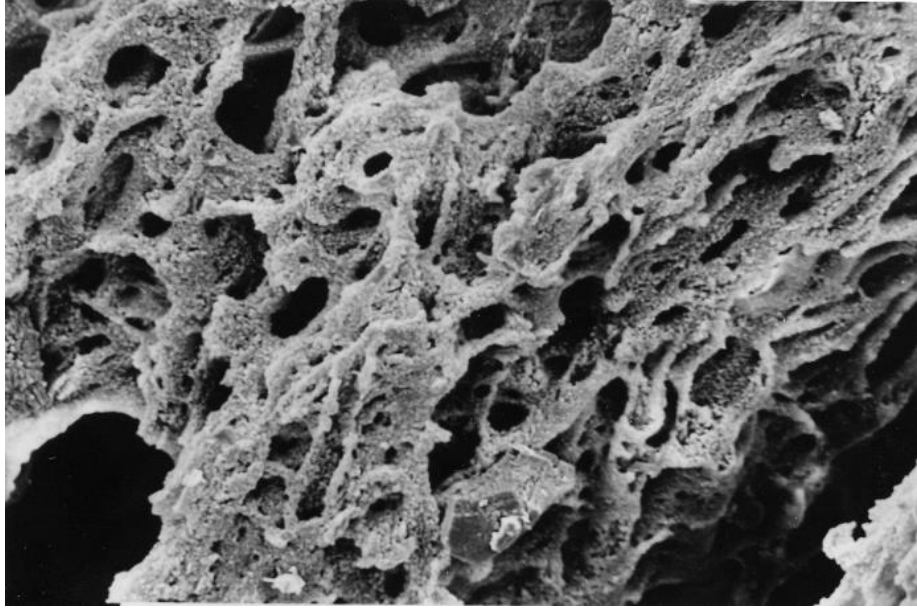


Рис.2Б. Грубоволокнистые костные структуры на периостальной поверхности кости. Модель травматического остеомиелита. Лечение с применением комплекса «Тимоген»-«Суперлимф». 14 сутки. СЭМ. Ув. 845.

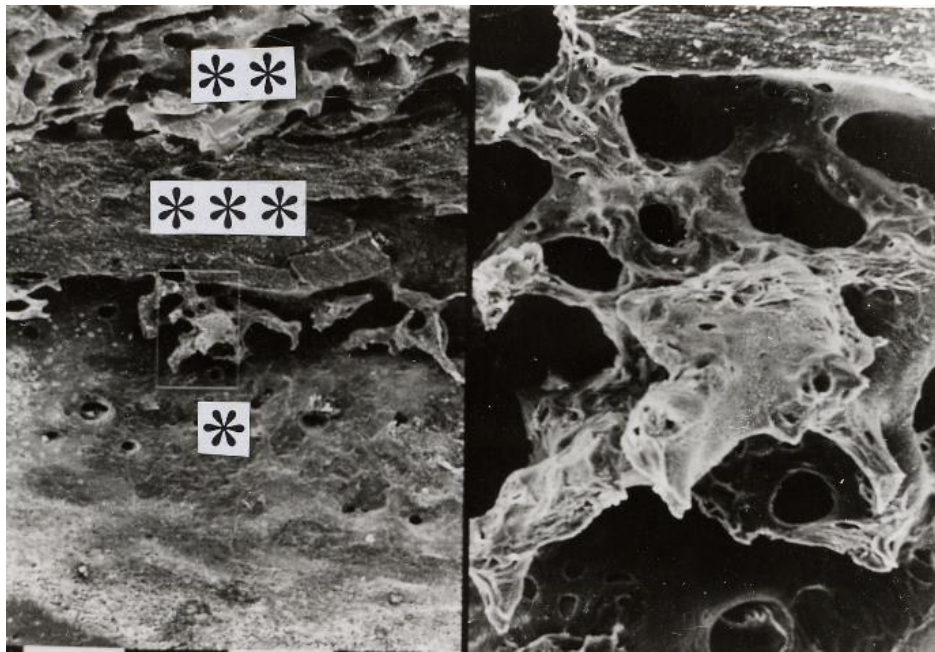


Рис. 2Б. Периостальный (*) и эндостальный (**) регенераты, формирующиеся на основе структур пластинчатой костной ткани (***). Модель травматического остеомиелита. Лечение с применением комплекса «Тимоген»-«Суперлимф» . 14 сутки. СЭМ. Ув. 264.

Способ применения препарата.

«Суперлимф» применяли в комплексе со стандартной терапией: в течение первых 7-10 дней после операции использовались антибиотики или сульфаниламиды.

Для улучшения заживления раны использовался также препарат с протеолитической активностью – кристаллический химотрипсин в максимальной дозе 40 мкг, вводимый непосредственно в зону резекции патологического очага во время операции.

На вторые сутки после операции, когда полностью остановлено кровотечение по дренажам и кристаллический химотрипсин полностью нейтрализован, в рану вводится комбинированный препарат «Тимоген»-«Суперлимф» следующим образом:

- если края раны герметично сомкнуты, то смесь вводится через дренажную систему
- в случаях частичного расхождения краев раны или прорезывания швов, то 2/3 объема смеси препаратов вводится в дренажную систему, а последнюю треть с помощью иглы выливают между краев операционной раны
- в случае, когда на второй день после операции формируется некроз краев раны и отмечается частичное или полное прорезывания швов, то снимали швы, удаляли дренаж и на протяжении последующих дней в рану засыпают кристаллический химотрипсин, который должен привести к ее очищению от некротизированных тканей, а затем в чистую рану вводится комплекс «Тимоген-Суперлимф» – в края раны аппликационно.

Комплекс иммуностропных препаратов вводили по следующей схеме: в 1, на 2 и 3 день после операции, затем делались повторные перевязки на 7 и 14 сутки. Если рана не заживала, то перевязку повторяли и на 21 день.

«Тимоген» назначали по 1-2 мл 0,01% раствора, а «Суперлимф» – 50 мкг.

Материалы и методы.

В ходе исследования были использованы клинический, лучевые (рентгенологический, томографический, сцинтиграфический, компьютерная и магнитно-резонансная томография), лабораторный и патоморфологический методы исследования.

Рентгенологический контроль проводили сразу после операции, через 4 и 8 недель после нее, окончательный результат оценивали через 6-8 месяцев.

Результаты исследования. В предоперационном периоде применение иммуномодулирующей терапии приводило к изменению степени поражения мягких тканей в 53% случаев.

Так, у части пациентов, у которых наблюдались достаточно выраженные изменения (гиперпигментация кожи, обширная рана – 2-10 см и/или 3 и более свища) после лечения по предложенной схеме наблюдалось улучшение состояния в виде уменьшения площади раневой поверхности, что позволяло в дальнейшем при завершении оперативного вмешательства полностью ушить рану.

В то же время часть пациентов, относящаяся к группе с рубцовыми изменениями мягких тканей, имеющие 1-2 свища или рану до 2 см, после терапии уже была отнесена к группе с незначительными изменениями мягких тканей.

Необходимо отметить, что у нескольких пациентов с не удаленными металлоконструкциями, после локальной иммунотерапии наблюдалось отторжение металлоконструкции и увеличение размеров раны.

Оперативное лечение проводилось пациентам с поражениями мягких тканей в зависимости от тяжести состояния: либо обширная секвестрнекрэктомия, либо сегментарная резекция пораженной трубчатой кости с последующим восстановлением ее целостности и непрерывности в условиях биллокального остеосинтеза по Илизарову.

В послеоперационном периоде комплекс иммуностропных препаратов «Суперлимф» - «Тимоген» использовали с целью улучшения и ускорения заживления послеоперационной раны в виде орошения, аппликации и инъекции в края мягкотканной раны. Опыт показал, что характер происходящих в костном дефекте трубчатой кости изменений свидетельствует о том, что кость под действием протеаз и иммуностропных препаратов подвергается быстрой перестройке с улучшением ее структуры.

Выводы. Местная иммунотерапия, используемая в комплексе лечебных мер у больных с хроническим посттравматическим остеомиелитом длинных трубчатых костей, позволяет улучшить непосредственные результаты лечения, уменьшить число рецидивов и сократить сроки реабилитации больных, и может быть рекомендована для использования в хирургической практике.

3. Комплексная терапия послеоперационных ран в гинекологии.

Одной из основных областей применения топической цитокинотерапии являются хронические воспалительные процессы с нарушением репарации тканей, что обосновывает использование препарата «Суперлимф» при лечении послеоперационных ран в гинекологии в следующих ситуациях:

А - Комплексная терапия послеоперационных ран промежности.

Клинические испытания эффективности «Суперимфа» при лечении ран промежности проводились у больных, прооперированных по поводу опущений и выпадений внутренних половых органов, поскольку данная патология характеризуется длительным течением заболевания, наличием различной степени выраженности дистрофических и атрофических процессов слизистой влагалища, нарушениями васкуляризации и наличием очагов хронического воспаления. Кроме того, имеет значение и факт позднего обращения больных с такой патологией за медицинской помощью, при запущенных стадиях заболевания, когда оно сопровождается различной экстрагенитальной патологией и возрастной иммуносупрессией. При анализе результатов оперативного лечения обращает на себя внимание большой процент послеоперационных гнойно-воспалительных осложнений.

Клинические испытания проводились совместно с кафедрой акушерства и гинекологии ФПК и ППС Смоленской государственной медицинской академии на базе клинической больницы №1 г.Смоленска (зав. кафедрой д.м.н., профессор Иवानян А.Н., врач-исследователь – Плешкова Ю.В.)

Патогенетическое обоснование применения препарата «Суперлимф».

При исследовании некоторых иммунологических показателей у данной категории больных были выявлены такие изменения, как:

- дисбаланс Т-клеточного звена иммунитета в сторону снижения Т-хелперов

- снижение содержания IgA как в сыворотке крови, так и в вагинальном отделяемом, последний факт свидетельствует о снижении местного иммунитета. Применение препарата «Суперлимф», обладающего умеренно выраженной иммуномодулирующей активностью, приводит к нормализации этих показателей, а именно: повышению количества Т-хелперов, увеличению количества сывороточных иммуноглобулинов, поддержанию неизменным и даже тенденцию к повышению секреторного IgA, и кроме того, повышению фагоцитарной активности нейтрофильных лейкоцитов.

Весьма показательными являются данные, полученные при **цитологическом исследовании влагалищных мазков**, полученных после операции больных с опущением и выпадением внутренних половых органов. У пациентов, применявших «Суперлимф», в мазках на третьи сутки после операции среди клеточных элементов преобладают гистиоциты и профибробласты на фоне снижения количества нейтрофильных лейкоцитов и моноцитов, что свидетельствует об ускорении репаративных процессов в ране. На седьмые сутки в мазках данной группы пациентов наблюдается преобладание плоского эпителия с единичными лейкоцитами, что характерно для полной репарации раны, в то время как обычно во влагалищных мазках пациентов после операционного вмешательства преобладают лейкоциты.

Бактериологическое исследование влагалищного отделяемого показало, что во всех случаях в послеоперационном периоде определяется рост той или иной микрофлоры, однако в группе пациентов после проведенной цитокинотерапии в основном преобладает сапрофитная и условнопатогенная микрофлора, тогда как в контрольной группе - условнопатогенная и патогенная.

Таким образом, применение топической цитокинотерапии действительно является патогенетически обоснованной у пациентов с данной патологией, позволяя не только нормализовать показатели иммунного статуса пациентов, способствуя быстрой и эффективной репарации раны, но и влиять на состояние микроценоза влагалища.

Исследуемые группы: **опытная** – 15 прооперированных пациенток в возрасте от 37 до 71 года (средний – 56 лет), длительно страдающие опущением и выпадением внутренних половых органов (от 5 до 15 лет), с различной

сопутствующей экстрагенитальной патологией (ИБС, атеросклеротический кардиосклероз, гипертоническая болезнь, хр. заболевания легких и почек, сахарный диабет, ожирение, варикозное расширение вен нижних конечностей), наличием декубитальных язв и различных гинекологических заболеваний. **Опытная группа** – 15 пациенток такого же возраста. Распределение больных по стадиям и длительности заболевания, наличие экстрагенитальной патологии, проведенной хирургической коррекции пролапса гениталий в группах было сопоставимо.

Все больные получали традиционный набор этиотропных и симптоматических средств в соответствии с выявленной патологией: антибактериальную терапию, по необходимости антикоагулянты и обезболивающие средства, производилась также традиционная обработка области раны.

Анализ гинекологического анамнеза продемонстрировал высокую частоту сочетания опущения и выпадения внутренних органов: у 30% больных с миомой матки и у 25% - с наличием декубитальных язв, что является неблагоприятным фактором для проведения пластических операций и способствует развитию послеоперационных гнойно-септических осложнений.

Схема применения препарата.

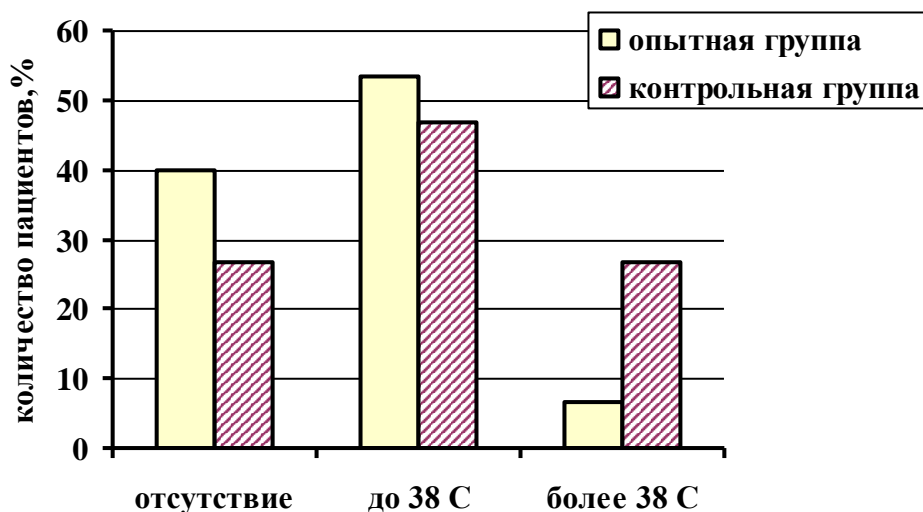
Для проведения топической цитокиноterapiи был разработан способ применения препарата Суперлимф в дозе 100 мкг на 2-5 мл физиологического раствора ежедневно в течение 3-5 дней.

Клинические исследования показали, что в целом в опытной группе пациентов наблюдалось более гладкое течение послеоперационного периода, которое оценивали по следующим показателям.

Во-первых, учитывали длительность и интенсивность лихорадки (рисунок 3).

Несмотря на то, что температурная реакция в опытной группе пациентов была более выраженной, длительность ее не превышала 4-х дней, в то время как в контрольной группе лихорадка сохранялась до 6-8 суток.

Рисунок 3. Температурная реакция в послеоперационном периоде.



Во-вторых, критериями оценки течения раневого процесса являлись длительности отека, гиперемии, инфильтрации, раневого отделяемого и сроки эпителизации раны (таблица 4).

Таблица 4. Состояние послеоперационной раны у пациентов опытной и контрольной групп.

Группы	Опытная группа	Контрольная группа
Гиперемия	2,27 ± 0,49*	4,13 ± 0,59
Отек	2,1 ± 0,59*	3,15 ± 0,37
Инфильтрация	2,4 ± 0,68*	3,9 ± 0,49
Раневое отделяемое	2,5 ± 0,71*	4,1 ± 0,86
Эпителизация раны	3,6 ± 0,21* суток	4,8 ± 0,25 суток

Примечание: $p < 0,01$

Как видно из таблицы, применение топической цитокилотерапии способствовало к достоверно более быстрому очищению раны и ее эпителизации, что, естественно, приводило к раннему снятию послеоперационных швов. Полученные данные по оценке критериев течения раневого процесса согласуются с данными цитологического исследования

влагалищных мазков с преобладанием репаративного типа цитогрaмм в опытной группе и дегенерaтивно-воспaлительного – в контрольной.

В-третьих, при анализе течения послеоперационного периода установлено, что гнойно-воспaлительные осложнения в виде частичного расхождения швов промежности отмечены у одной пациентки опытной группы, а в контрольной группе зарегистрирован один случай возникновения инфильтрата малого таза в сочетании с нагноением швов влагалища и промежности и один случай нагноения швов влагалища и промежности. По всей видимости, гнойно-септические осложнения у пациентов контрольной группы связаны с преобладанием в микроценозе влагалища условнопaтогенной и пaтогенной микрофлоры, которое было показано при изучении обсемененности влагалища.

Важно отметить, что системных побочных эффектов на фоне проводимого лечения не выявлено. Одна пациентка опытной группы отмечала появление незначительного зуда и чувства жжения в месте введения, однако данные жалобы не сопровождались органическими изменениями в области раны и носили субъективный характер. В течение 10 часов данные жалобы пропали без медикаментозного воздействия.

Выводы. Исходя из данных проведенного исследования, можно сделать вывод, что иммунотропный препарат «Суперлимф» обладает достаточно высокой эффективностью при использовании его в комплексной терапии послеоперационных ран промежности, что подтверждается как клиническими, так и лабораторными данными о течении раневого процесса.

В – Использование препарата с целью профилактики эндометрита, нагноений ран на матке и передней брюшной стенке после кесарева сечения.

Одной из актуальных проблем современного акушерства остаются послеродовые гнойно-септические заболевания (ГСЗ), количество которых остается значительным, несмотря на применение комплексных средств профилактики и лечения. В структуре послеродовых инфекционных существенный вес имеют послеоперационные гнойно-септические осложнения – эндометрит и нагноение ран на матке и передней брюшной

стенке после кесарева сечения, в связи с чем их профилактика остается важной задачей.

После родов и кесарева сечения полость матки в области плацентарной площадки представляет инфицированную рану. Большая раневая поверхность и особенности кровоснабжения послеродовой матки с одной стороны способствуют всасыванию токсинов из ее полости, с другой – наличие лейкоцитарного вала в зоне воспаления резко снижает концентрацию антибактериальных препаратов в полости матки, назначаемых с целью профилактики послеродового эндометрита. Кроме того, у рожениц, родоразрешенных путем операции кесарева сечения в течение, как минимум, двух недель после родов наблюдаются явления транзиторного иммунодефицита, способствующего реализации эндогенной и экзогенной инфекции. Вышесказанное свидетельствует о необходимости местного применения лекарственных препаратов, обладающих иммуномодулирующим и антимикробным действием, непосредственно в зоне инфицирования, то есть в полости матки. В качестве такого препарата был опробован «Суперлимф».

Клинические испытания проводились совместно с кафедрой акушерства и гинекологии ФПК и ППС Смоленской государственной медицинской академии на базе клинической больницы №1 г. Смоленска (зав. кафедрой д.м.н., профессор Иванян А.Н., врач-исследователь – доцент кафедры - Крюковский С.Б.)

Патогенетическое обоснование применения препарата «Суперлимф».

Целесообразность применения топической цитокинотерапии препаратом «Суперлимф» для профилактики гнойно-септических осложнений после операции кесарева сечения логично вытекает, как из его способностей нормализовать развитие иммунологических реакций в ситуации стрессорной для иммунитета, так и напрямую участвовать в антибактериальной защите и регулировать репарацию тканей.

Для подтверждения этих фактов были проведены исследования иммунного статуса рожениц до и после операции, продемонстрировавшие следующие изменения:: в опытной и контрольной группах наблюдалось некоторое

увеличение количества Т-хелперов после операционного вмешательства (3-и сутки).

Применение препарата, обладающего умеренной иммуномодулирующей активностью, приводило к усилению фагоцитарной активности лейкоцитов крови (определяли фагоцитарный индекс и фагоцитарное число) на фоне незначительного повышения содержания иммуноглобулинов классов А и М и статистически достоверного повышения иммуноглобулина класса G, что может играть роль в предотвращении гнойно-воспалительных осложнений после операционного вмешательства.

Способ применения препарата: 100 мкг лиофилизированного порошка (1 ампула) растворяли в 200 мл физиологического раствора. Вводили однократно во время операции кесарева сечения в область послеоперационного шва на матке (орошение) и после операции в полость матки. Во время операции в полости матки оставляли полиэтиленовый катетер, свернутый в виде петли. Сразу же после окончания операции по катетеру в полость матки капельно вводился раствор «Суперлимфа» (100мкг на 200 мл физиологического раствора) в течение 30 минут. После этого катетер удалялся.

Исследуемые группы: **опытная** - 10 родильниц, получавших топическую цитокинотерапию с профилактической целью в традиционном комплексном лечении, **контрольная** – 10 родильниц, получавших только традиционную терапию. Традиционная терапия включала набор этиотропных и симптоматических средств в соответствии с выявленной патологией: антибактериальные и десенсибилизирующие препараты, инфузионная терапия, утеротонические препараты и средства, улучшающие реологические свойства крови. Производилась местная обработка раневой поверхности.

Всем пациенткам была выполнена надлобковая лапаротомия по Пфанненштилю, кесарево сечение в нижнем сегменте матки. Средняя кровопотеря составила 680 ± 105 мл, что наряду с вторичным иммунодефицитом послеродового периода приводит к еще большему снижению резистентности родильниц к инфекциям.

Результаты исследования.

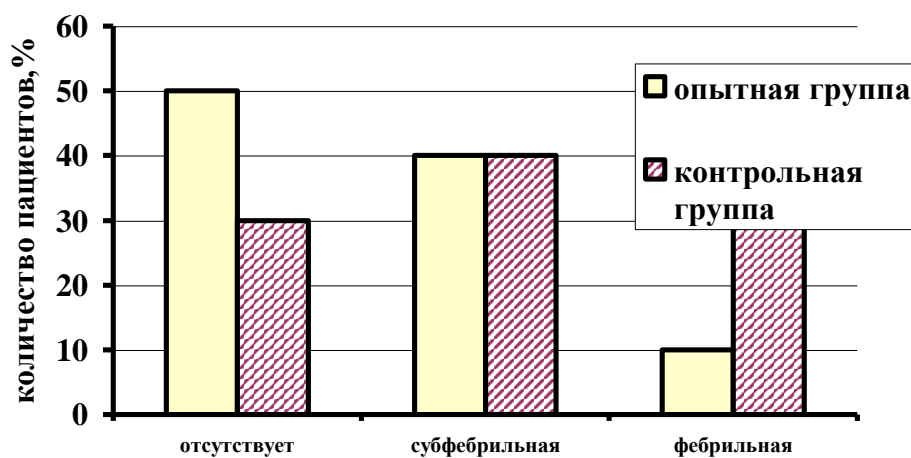
Для оценки эффективности действия препарата проводилось клиническое наблюдение за пациентками, учитывались особенности течения послеоперационного периода, выраженность и длительность лихорадки, динамика инволюции матки, характер послеродовых выделений из полости - маточных лохий, состояние послеоперационной раны на матке и передней брюшной стенке. Для контроля за течением инволюции матки проводилось ультразвуковое исследование органов малого таза.

Эффективность проводимой профилактики гнойно-септических осложнений оценивали в ближайшие и отдаленные до 42 дней сроки.

При анализе результатов исследования установлено, что в опытной группе в целом наблюдалось более гладкое течение послеоперационного периода по сравнению с контрольной, а также у пациенток опытной группы быстрее улучшалось самочувствие и общее состояние.

При оценке длительности и интенсивности лихорадки установлено, что у пациенток опытной группы температурная реакция была более кратковременной и менее выраженной (рис. 4).

Рис. 4. Температурная реакция в послеоперационном периоде.



Длительность лихорадки в опытной группе составляла $1 \pm 0,5$ суток, в контрольной – $1,6 \pm 0,6$ суток.

При оценке послеоперационной раны передней брюшной стенки отмечалось более быстрое очищение раны, исчезновение отека и наступление полной эпителизации раны в опытной группе (таблица 5).

Таблица 5. Состояние послеоперационной раны у больных исследуемых групп.

Группы	Опытная группа	Контрольная группа
Гиперемия	$2,29 \pm 0,51^*$	$3,42 \pm 0,58$
Отек	$2,3 \pm 0,32^*$	$3,26 \pm 0,34$
Инфильтрация	$2,7 \pm 0,58$	$2,8 \pm 0,46$
Раневое отделяемое	$2,6 \pm 0,62^*$	$3,6 \pm 0,66$
Эпителизация раны	$3,8 \pm 0,32$	$4,6 \pm 0,22$

$p < 0,05$

Следует отметить, что у двух пациенток контрольной группы наблюдалось нагноение раны передней брюшной стенки, в опытной группе подобных осложнений не отмечалось.

Нормализация характера лохий в зависимости от суток послеоперационного периода у рожениц опытной группы также происходила раньше (таблица 6).

Таблица 6. Нормализация характера лохий в зависимости от суток послеоперационного периода.

Группы	Опытная группа	Контрольная группа
Кровяные (до)	$2,2 \pm 0,2$	$2,8 \pm 0,3$
Серозные (до)	$4,6 \pm 0,4$	$5,3 \pm 0,6$
Слизистые (с)	$9,4 \pm 0,8^*$	$10,4 \pm 1,2$

Известно, что инволюция матки в послеродовом периоде отражает его течение, при развитии же гнойно-септических осложнений наблюдается, как правило, субинволюция матки. Динамика инволюции матки, полученная при ультразвуковом исследовании в опытной группе значительно опережала инволюцию матки по сравнению с показателями группы контрольной. Отмечались также менее выраженные воспалительные изменения в области послеоперационного шва на матке (таблица 7).

Гнойно-септических заболеваний у рожениц опытной группы не отмечалось, у одной пациентки была диагностирована гематома после сочетанной операции кесарева сечения с консервативной миомэктомией по поводу миомы матки.

Таблица 7. Динамика инволюции матки в послеродовом периоде.

Группы	Опытная группа	Контрольная группа
Длина матки	103 ± 4*	113 ± 5
Ширина	94 ± 2*	100 ± 4
Передне-задний размер	64 ± 3	69 ± 6
Полость	8 ± 1	11 ± 3
Толщина передней стенки	28 ± 2	29 ± 2
Толщина задней стенки	26 ± 2	25 ± 1

p<0,05

В контрольной группе у одной пациентки послеоперационный период осложнился эндометритом, у одной – лохиометрой и у одной – гематометрой.

Выводы.

Исходя из результатов проведенного исследования показано, что иммуностропный препарат «Суперлимф» оказывает благоприятное действие на течение репаративных процессов в ране, а именно - способствует быстрой эпителизации раны, уменьшает выраженность фазы воспаления в

послеоперационной ране (быстрое исчезновение отека, гиперемии, экссудации, инфильтрации). Показано, что при применении препарата более быстро нормализуется характер маточных лохий и динамика инволюции матки.

Кроме того, учитывая хорошую переносимость больными данного препарата и его достаточную безопасность, «Суперлимф» может быть рекомендован к применению как средство профилактики гнойно-воспалительных осложнений после кесарева сечения.

4. Терапия повреждений роговицы после экстракции катаракты и имплантации заднекамерной линзы.

Наиболее адекватным методом лечения возрастной катаракты является ее экстракция с имплантацией ИОЛ. Однако в настоящее время доказана роль вторичного посттравматического иммунодефицита в патогенезе послеоперационного воспалительного процесса, более выраженного в пожилом и старческом возрасте. В связи с этим обосновано применение иммунокорригирующей терапии с целью быстрого снятия воспаления, профилактики развития послеоперационных осложнений (увеитов, язв, дистрофий роговицы) и формирования нежных рубцов.

Клинические испытания препарата «Суперлимф» по оценке его эффективности в терапии повреждений роговицы после экстракции катаракты и имплантации заднекамерной линзы проводились совместно с кафедрой глазных болезней и кафедрой иммунологии Курского государственного медицинского университета.

Руководители испытаний: зав. кафедрой глазных болезней к.м.н. В.П. Баранов и зав. кафедрой иммунологии, профессор С.М. Юдина, исполнитель: врач А.В. Яковлева.

Исследуемая группа.

Опытная группа: 30 пациентов в возрасте от 51 до 76 лет, получавших в комплексном послеоперационном лечении «Суперлимф». Контрольная группа: 19 больных (20 глаз) в возрасте от 51 до 79 лет, получавших плацебо. Всем больным произведена экстракапсулярная экстракция катаракты с имплантацией заднекамерной линзы (ЗКЛ) по единой методике. Больным обеих групп

проводилась стандартная терапия, включающая антибактериальные препараты, мидриатики и миотики.

Способ применения препарата.

«Суперлимф» применяли местно в активную фазу воспалительного процесса в виде инстилляций в конъюнктивальную полость по 1 капле 4 раза в день в раннем послеоперационном периоде в течение 7 дней.

Материалы и методы исследования: клинические критерии эффективности.

Патологический процесс в глазу оценивали в 4-х балльной системе по сумме следующих симптомов:

- светобоязнь, слезотечение
- блефароспазм
- чувство инородного тела в глазу, боль
- инъекция сосудов глаза
- состояние роговицы (блеск, прозрачность, гладкость)
- состояние передней камеры и влаги передней камеры
- сроки появления краевой и полной эпителизации

Выраженность клинических симптомов оценивали в динамике на 1-е, 3-е, 5-е, 7-е сутки в период лечения, а также на 4-ой, 8-ой, 12-ой и 16-ой неделях в отдаленном периоде наблюдения.

- острота зрения (в предварительном исследовании и на 7-е сутки)
- величина внутриглазного давления (в предварительном исследовании и в раннем послеоперационном периоде).

Патогенетическое обоснование применения препарата «Суперлимф».

Итак, операционная травма является одним из факторов развития системного и местного иммунодефицита. Кроме того, выраженные изменения системного иммунитета обусловлены также пожилым возрастом пациентов с данной патологией. Например, известно, что в пожилом возрасте развивается недостаточность функции и количества Т-клеток, что является следствием генетически детерминированного угасания функции тимуса.

При исследовании параметров иммунного статуса в 1-е сутки после экстракции катаракты у всех больных выявлено значительное снижение количества

CD4⁺ и CD8⁺ клеток, что, помимо возраста, может быть обусловлено характером патологического процесса: это согласуется с данными литературы об остром воспалительном ответе, для которого характерно быстрое развитие и короткое течение, а локальная воспалительная реакция сопровождается системной. Таким образом, быстрое купирование послеоперационного воспаления в глазу приводит к повышению показателей иммунитета у больных, что подтверждается при использовании иммуностропных препаратов. Так, у пациентов, получавших «Суперлимф» отмечается достоверное повышение количества CD4⁺ клеток и иммунорегуляторного индекса.

Кроме того, применение «Суперлимфа» приводит к достоверному снижению уровня провоспалительных цитокинов в слезной жидкости, что может способствовать быстрому купированию воспалительного процесса.

Клиническая оценка эффективности «Суперлимфа».

При оценке выраженности клинических симптомов в баллах были получены следующие результаты:

В отдаленном периоде наблюдений у 1 пациента контрольной группы развился увеит.

Применение локальной цитокинотерапии позволило сократить сроки пребывания пациентов в стационаре с 11,42±0,99 койко-дней до 9,97±0,58 (p<0,02).

Таблица 8. Динамика клинических симптомов у больных после экстракции катаракты с имплантацией ИОЛ. (p<0,01)

Дни лечения	Опытная группа	Контрольная группа
3-ий день	2,1 ±0,72 баллов	4,75±1,38 баллов
7-ой день	0,2 балла 2пациента - перикорнеальная инъекция	2,35±1,04 баллов 1пациент – иридоциклит 3пациента - кератопатия

Анализ полученных данных свидетельствует, что на фоне локальной цитокинотерапии отмечалось более благоприятное течение послеоперационного процесса в органе зрения и формирование более нежного рубца на роговице.

Вывод. Применение препарата «Суперлимф» в послеоперационном периоде у больных после экстракции катаракты с имплантацией ИОЛ является способом профилактики грубого рубцевания роговицы и других осложнений.

5. Комплексная терапия гнойно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области.

В развитии гнойно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области значительная роль отводится патогенным бактериям, особенно анаэробным.

Характерными особенностями заболеваний данной группы являются быстрое развитие воспаления, тяжелые осложнения, угрожающие жизни больных и формирование иммунодефицитного состояния, вследствие хирургического вмешательства и применения антибактериальной терапии.

В последние годы все более широкое применение в практике лечения гнойно-воспалительных заболеваний находят иммуномодулирующие препараты.

Патогенетическое обоснование применения препарата «Суперлимф».

При изучении показателей системного иммунитета у больных с флегмонами челюстно - лицевой области было выявлено наличие изменений, имеющих патогенетическое значение.

Снижение уровня сывороточной тимической активности, Т-лимфоцитов, Т-хелперов, фагоцитарной функции нейтрофилов убедительно свидетельствует о наличии дисбаланса в иммунной системе, который может быть скорректирован при проведении иммунотерапии.

Работа по изучению эффективности включения препарата «Суперлимф» в комплексную терапию острых гнойно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области проводилась на базе клиники челюстно-лицевой области ММА им. И.М.Сеченова д.м.н. Иванюшко Т.П.

Клинические исследования эффективности препарата «Суперлимф»

Исследуемые группы: опытная группа- 15 больных с абсцессами и флегмонами, пролеченных препаратом Суперлимф по традиционной комплексной схеме, включающей помимо базовой терапии препарат «Суперлимф» местно и в

виде суппозиторий. **Контрольная группа** - 20 человек, получавших стандартную терапию базовым методом.

Группы являлись однородными по возрасту, клинической картине, что позволило провести сравнительный анализ лечения.

Больные жаловались на боли, припухлость и изменение конфигурации лица, высокую температуру, общую слабость. Давность заболевания была 3-5 дней. После вскрытия абсцессов и флегмон рана была размером от 6 до 10 см, в ней находились трубчатые дренажи для получения оттока гнойного отделяемого.

Схема применения препарата.

«Суперлимф» применяли в виде орошений и поверхностной инфильтрации раневой поверхности раствором, содержащим 100 мкг препарата в объеме 2,0 мл. Раствор готовили перед употреблением: одну ампулу, содержащую 100 мкг сухого вещества, разводили в 2,0 мл 0,9% стерильного физиологического раствора.

Рану орошали ежедневно 1-2 раза в течение 3-5 дней. В последующем объем раствора зависел от размера и глубины раны. После орошения накладывалась лечебная повязка с мазью левомиколь.

Препарат «Суперлимф» в виде свечей 25ед. (1 свеча) применялся ежедневно по 1 свече в течение 10 дней.

Результаты исследования.

Клиническая эффективность препарата «Суперлимф» при использовании его в комплексной терапии гнойно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области представлена в таблице 9.

В опытной группе больные отмечали значительное улучшение самочувствия уже со 2-3 дня, уменьшался отек и инфильтрат, кроме того, в ране происходило активное отторжение некротических тканей, была выражена в короткие сроки замена гнойного экссудата на серозный, на стенке раны налет фибрина быстрее очищался, отмечалось активное появление первых грануляций, и быстрее наступала эпителизация с краев раны.

Таблица 9.

Клинические показатели эффективности лечения препаратом Суперлимф гнойно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области.

Показатели	Контрольная группа n=20	Опытная группа n=15
Скорость отторжения некротических тканей	Умеренная 5-7 сутки	Активная 2-3 сутки
Смена гнойного отделяемого на серозное	4-6 сутки	3-5 сутки
Уменьшение отека, инфильтрата в 2-3 раза	3-4 сутки	2-3 сутки
Налет фибрина на стенке раны	обильно присутствует	быстрое очищение
Появление первых грануляций	4-10 сутки	4-7 сутки
Характер гранулирования	умеренное	активное
Эпителизация от краев раны	13-18 сутки	7- 14 сутки

Применение препарата «Суперлимф» в свечах было более эффективно, чем его применение локально.

При **цитологическом исследовании** мазков-отпечатков с поверхности раны установлено, что в ранах, леченных препаратом «Суперлимф», наблюдалось значительное уменьшение экссудации на 4-5 день, более ускоренное восстановление нормальной структуры нейтрофилов, раннее появление макрофагов, лимфоцитов, исчезновение детрита. На 7-й день цитологическое исследование было мало информативным в связи со значительным уменьшением секреции раневой поверхности.

Выводы. Результаты исследования показывают эффективность цитокиноотерапии в комплексном лечении гнойно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области, что позволяет рекомендовать препарат «Суперлимф» к применению при данной патологии. Применение локальной цитокиноотерапии в лечении

флегмон челюстно-лицевой области приводит к динамичному течению раневого процесса.

6. *Терапия воспалительных заболеваний пародонта.*

В этиологии и патогенезе воспалительных заболеваний пародонта важную роль отводят микробному фактору и состоянию иммунных механизмов на уровне слизистых.

Изучение роли цитокинов в патогенезе пародонтита, медиаторов, управляющих биологической активностью в очаге воспаления, показало повреждающее действие провоспалительных цитокинов, содержащихся в слюне и десневой жидкости, что приводит к развитию воспалительного процесса в пародонте.

Локальный, на уровне поврежденного органа, дисбаланс продукции цитокинов обуславливает показания к проведению адекватной иммунотерапии препаратами, корректирующими цитокиновый статус.

Цитокиноterapia нашла применение в стоматологической практике в комплексном лечении больных пародонтитом, главным образом при хирургическом лечении, с целью быстрого снятия воспаления, профилактики развития послеоперационных осложнений, ускорения процессов репарации, формирования нежных рубцов, нормализации цитокинового статуса, удлинения сроков ремиссии заболевания.

Следует отметить, что высокой терапевтической активностью обладает как метод аутоцитокинотерапии, основанный на применении комплекса аутологичных цитокинов, полученных из крови пациента, так и препарат «Суперлимф», полученный на основе гетерологичных цитокинов.

Механизм действия препарата «Суперлимф» связан с активацией клеток фагоцитарного ряда и фибробластов, стимуляцией продукции клетками цитокинов. Усиление функциональной активности макрофагов способствует более быстрой резорбции продуктов распада и усилению репаративных процессов с восстановлением дефекта без образования грубых рубцов.

Патогенетическое обоснование применения локальной цитокинотерапии.

Комплексное исследование защитных механизмов слизистой оболочки полости рта, проводившееся у больных пародонтитом с разной степенью тяжести, выявили сдвиги в показателях. Наиболее значимые из них:

а) снижение фагоцитарной функции нейтрофилов, полученных из крови пародонта. В крови из пародонтита ФЧ у больных пародонтитом было равно $28,0 \pm 5,8\%$, а у здоровых – $45,4 \pm 6,3\%$.

б) сдвиги в содержании цитокинов в десневой жидкости: баланс про- и противовоспалительных цитокинов при пародонтите нарушен, отмечено повышение в 2,5-3 раза показателей провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ФНО α , ИЛ-8) по сравнению со здоровыми лицами.

Наиболее значимыми в плане прогноза осложнений является снижение в десневой жидкости интерлейкина-4.

В целом эти данные свидетельствуют о необходимости проведения локальной иммунотерапии, в частности коррекции местной продукции противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4), повышение концентрации которых в десневой жидкости способствует выравниванию дисбаланса про- и противовоспалительных цитокинов, нормализации функции макрофагов, нейтрофилов и фибробластов.

Исследуемые группы.

Цитокиноterapia рекомендуется в комплексное лечение больных пародонтитом с разной степенью тяжести.

Опытную группу составляли 24 больных пародонтитом, получавших в комплексной терапии местно препарат «Суперлимф».

Контрольную группу – 11 больных пародонтитом, не получавших дополнительно иммунотерапии, но получавших плацебо.

Критериями включения больных пародонтитом в испытания являются частые рецидивы заболевания, длительные процессы заживления, нарушение показателей локального иммунитета.

Способ применения.

Содержимое ампулы (100 мкг) растворяется в 2 мл физиологического раствора или воды для инъекций. Препарат применяется для орошений раневой поверхности из шприца в количестве 0,5-1,0мл 1 раз в день. Раствор препарата

хранится при температуре 4С не более 3-х дней. Продолжительность лечения 5-7 дней.

Во время хирургического кюретажа или лоскутных операций раневую поверхность следует орошать стерильным препаратом из шприца в количестве 0,5-1,0 мл в зависимости от протяженности операционного поля.

При этом дополнительная обработка лекарственными веществами или введение антибиотиков не требуется.

Материалы и методы.

Для оценки эффективности воздействия локальной цитокинотерапии осуществляли наблюдение за больными в течении 1 года после лечения.

Использовались следующие методы:

- клинические методы оценки эффективности проводимого лечения (клинические индексы)
- цитологические исследования слюны и десневой жидкости (количество лейкоцитов и эпителиальных клеток)
- сиалометрия
- определение уровня цитокинов в слюне и десневой жидкости.

Результаты исследования.

Клинические критерии эффективности.

Результаты клинических исследований показали высокую эффективность локальной цитокинотерапии при хирургическом лечении пародонтита, а также его безопасность и отсутствие системных и побочных эффектов.

Клинический эффект применения цитокинотерапии заключается в быстром исчезновении признаков воспаления (1-ые сутки), по сравнению с традиционным комплексным лечением (3-и сутки). Использование цитокинотерапии ограничивает применение антибиотиков и антисептиков, исключает воздействие на организм химических факторов и его аллергизацию.

Таблица 10. Клиническая эффективность локальной цитокинотерапии больных пародонтитом

Признаки	Контрольная группа	Опытная группа
	n=11	n=24
Традиционное лечение		
1. Снятие воспаления	3,0±0,1 сутки	1,0±0,1* сутки
2. Наличие боли	1,0±0,1 сутки	отсутствует
3. Индекс Грина-Вермильона на 1-3 сут.	0,5±0,1	0,1±0,1*
4. Применение антибиотиков и антисептиков	обязательно	ограничено*
5. Возникновение аллергии	Возможно	исключено
Хирургическое лечение (лоскутные операции)		
	n=14	n=11
1. Исчезновение болей	1,0±0,1 сутки	3,0±0,1 час*
2. Исчезновение признаков воспаления	2,0±0,3 нед.	4,0±0,1 сут.*
3. Отпадение швов	10,0±0,4 сут.	3,0±0,1 сут.*
4. Полная эпителизация	12,0±3,0 сут.	5,0±0,2 сут.*

* - достоверность различий показателей по сравнению с контролем, $p < 0,01$.

К преимуществам данного метода можно отнести и возможность применения его в процессе хирургического лечения. В послеоперационном периоде после лоскутной операции у больных опытной группы в 1-й день отмечалось отсутствие болевого симптома, слизистая оболочка имела розовый цвет. Воспалительная реакция (отек, гиперемия) отсутствовала, раневая поверхность с краев раны эпителизовалась, швы сохранялись только в центре раны. К 5-7 дню отмечалась полная эпителизация слизистой, десна плотно прилегала к шейкам зубов, имела розовый цвет. Без данного лечения все процессы заживления и полной эпителизации слизистой проходили к концу 2-й недели.

Ремиссия до 6 месяцев наблюдалась у 60% больных, принимавших препарат «Суперлимф», в контрольной группе только у 35% больных.

Динамика изменений иммунных механизмов на уровне слизистой оболочки полости рта под влиянием иммунотерапии препаратом «Суперлимф»:

- **цитологические исследования** после применения препарата «Суперлимф» показали более выраженное уменьшение исходно высокого количества лейкоцитов, в слюне – в 5,7 раз, в десневой жидкости - в 20 раз. В контрольной группе эти показатели были равны- 3,6 и 5,6 раз соответственно.

- объем слюны у больных пародонтитом после лечения препаратом «Суперлимф» нормализовался с $3,4 \pm 0,3$ до $1,4 \pm 0,1$. Объем стимулированной слюны после лечения в контрольной группе увеличился только в 5,4 раза (у здоровых лиц в 7 раз), а в группе, принимавших препарат «Суперлимф» - в 10,4 раза.

- применение препарата «Суперлимф» позволило добиться улучшения показателей в изучаемом спектре цитокинов в десневой жидкости, снизить содержание провоспалительных цитокинов – ИЛ-1, ФНО α , а также хемокина – ИЛ-8 ($P < 0,05$). Сниженный уровень противовоспалительного цитокина – ИЛ-4 нормализовался, чего не наблюдалось в контрольной группе. Препарат способствовал нормализации уровня других цитокинов – ИНФ γ , антагониста ИЛ-1 (ИЛ-1Ra), а также МИФ-фактора. Все полученные данные свидетельствовали о его модулирующем действии на содержание различных цитокинов. В контрольной группе уровни цитокинов сохранялись измененными.

Выводы.

Показана необходимость включения в комплексное лечение воспалительных заболеваний пародонта цитокинотерапии.

Разработанный способ иммунотерапии пародонтита, заключающийся в местном применении гетерологичного комплекса цитокинов (препарат «Суперлимф») является эффективным.

Применение иммунотерапии в комплексном лечении пародонтита позволяет повысить эффективность лечения, продлевает ремиссию заболевания и служит средством профилактики воспалительных заболеваний пародонта.

Оценка безопасности препарата.

Необходимо отметить, что при проведении клинических испытаний препарата «Суперлимф» при всех вышеперечисленных патологиях у больных, получавших препарат, не отмечено побочных эффектов: системных (повышения температуры тела через 1, 3, 6, 9, 24ч., появления гиперемии, бледности, сыпи на

коже и слизистых через 0,5 - 24 ч., увеличения регионарных лимфатических узлов, и местных: боли, зуда, жжения в глазу на фоне применения препарата). Это свидетельствуют о безопасности и отсутствии реактогенности «Суперлимфа».

Производство и продажа препарата и дополнительная информация по адресу: **ООО «Центр иммунотерапии «Иммунохелп».**

Центр иммунотерапии проводит также тестирование цитокинов в биологических жидкостях и тестирование функциональной активности фагоцитарных клеток

117997, Москва, ул. Островитянова, д.1, Российский государственный медицинский университет

тел./факс (095) 434-54-67

Список литературы.

1. Ганковская Л.В. Иммуноцитокнины: регуляция функций макрофагов, локальная иммунокоррекция.

Автореф. докт. дис. – Москва – 1993.

2. Иванюшко Т.П. Роль иммунных механизмов в патогенезе пародонтита и обоснование методов локальной иммунотерапии. Автореф. докт. дис. – Москва – 2002..
3. Ковальчук Л.В., Ганковская Л.В., Манько В.М., Крайнова Т.А. и др. Естественный комплекс цитокинов в лечении проникающих ранений роговицы кролика в эксперименте. Бюлл.эксп.биол.мед. – 1993 - №3.
4. Ковальчук Л.В., Ганковская Л.В. Локальная иммунокоррекция цитокинами / Аллергология и клинич. иммунология. – 1999. – №1. – С. 64–71.
5. Ковальчук Л.В., Ганковская Л.В., Левченко В.А. Иммунокоррекция цитокинами. / Вестник РГМУ – 2002 - №3 (24) – с.6.
6. Ковальчук Л.В., Ганковская Л.В. Природная композиция цитокинов (Суперлимф) в топической иммунокоррекции. /Аллергия, Астма и клиническая иммунология - 2000 - № 7. Новости науки, стр. 25-27.
7. Отчеты о клинических испытаниях препарата естественного комплекса природных цитокинов («Суперлимф») на базе кафедры офтальмологии Курского медицинского университета - 2000 г.
8. Отчеты о клинических испытаниях препарата естественного комплекса природных цитокинов («Суперлимф») на базе кафедры общей хирургии педиатрического факультета Российского государственного медицинского университета.
9. Отчеты о клиническом исследовании воздействия комплекса естественных цитокинов ксеногенного происхождения препарата «Суперлимф» на базе кафедры акушерства и гинекологии ФПК и ППС Смоленской государственной медицинской академии.
10. Плешкова Ю.В. Комплексная профилактика гнойно-воспалительных осложнений после влагалищных операций по поводу опущения и выпадения внутренних половых органов. Автореф. канд. дис. – Смоленск, 1999.
11. Раны и раневая инфекция. Руководство для врачей. Под ред. М.И. Кузмина и Б.М.Костюченков – Москва – 1990.

12. Яковлева А.В. Эффективность локальной цитокинотерапии при некоторых видах глазной патологии.

Автореф.канд.дис. – Курск – 2000.

13. Ярыгин Н.В. Энзимо- и иммунотерапия в комплексном лечении больных с посттравматическим остеомиелитом.

Автореф. докт. дис. – Москва –2003.

14. Kovalchuk L.V., Khoroshilova-Maslova I.P., Gankovskaya L.V.,
Krainova T.A., Gundorova R.A.

Natural complex of cytokines is a potent stimulant to posttraumatic regeneration of rabbit cornea.

Ocular pharmacology and therapeutics – 1996 – v.12 - №3 – p.271-281.

