

На правах рукописи

**КЛОКОВА
СВЕТЛАНА РАВИЛОВНА**

**КОМПЛЕКСНАЯ БИОТЕРАПИЯ
ПРОЛИФЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ
МАТКИ**

14.00.51 - Восстановительная медицина

14.00.01 - Акушерство и гинекология

Диссертация
на соискание учёной степени
доктора медицинских наук
в форме научного доклада

Москва
2009

Работа выполнена в НИИ биотерапевтической онкологии и медицины РАЕН (медицинская компания «Альянс Мед Ко», г.Москва, Балаклавский пр., д.4)

Научный руководитель:

Лаптев Владимир Петрович, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАЕН, директор НИИ биотерапевтической онкологии и медицины РАЕН, г.Москва

Официальные оппоненты:

Киселевский Михаил Валентинович, доктор медицинских наук, профессор, руководитель лаборатории клеточного иммунитета НИИ экспериментальной диагностики и терапии опухолей РОНЦ РАМН им.Н.Н.Блохина, г.Москва.

Кирилличева Галина Борисовна, доктор медицинских наук, заведующая лабораторией бактериологии МНТК «Микрохирургия глаза» им. академика С.Н.Фёдорова, г.Москва.

Княжеченко Елена Валентиновна, доктор медицинских наук, заместитель директора по НИР Института регенеративной биомедицины РАЕН, г.Москва

Ведущее учреждение:

Российская академия медико-социальной реабилитации,
г.Москва, пер.Васнецова д.2.

Защита состоится 17 июня 2009 г. в 15.00 на заседании диссертационного совета Д.018.09.07 по адресу:
117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 10а, РУДН, аудитория 41.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке
Института регенеративной биомедицины РАЕН

Диссертация в форме научного доклада разослана 14 мая 2009 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор

Горбунов А.Э.

Оглавление

Глава 1. АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ И ОБОСНОВАНИЕ ВЫБОРА СРЕДСТВ И МЕТОДОВ БИОТЕРАПИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	4
Глава 2. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ.....	16
Глава 3. МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	23
Глава 4. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ГРУПП ОБСЛЕДУЕМЫХ.....	28
Глава 5. МЕТОДЫ И СРЕДСТВА БИОТЕРАПИИ, РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ.....	37
5.1. Антипролиферативная биотерапия фоновых и предраковых заболеваний шейки матки.....	37
5.2. Гормоновосстановительная и антипролиферативная пептидотерапия миомы матки и аденомиоза с явлениями гиперплазии эндометрия.....	49
5.3. Комплексная омелотерапия пролиферативных заболеваний шейки и тела матки.....	52
ВЫВОДЫ.....	56
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	57
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	58
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	63

Глава 1. АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ И ОБОСНОВАНИЕ ВЫБОРА СРЕДСТВ И МЕТОДОВ БИОТЕРАПИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Пролиферативные заболевания женских половых органов представляют собой одну из важнейших проблем современной практической и теоретической онкологии, так как многие из них являются фоновыми и предраковыми состояниями. Предрак – это патологическое состояние, характеризующееся существованием атрофических, дистрофических и пролиферативных процессов, которое предшествует развитию злокачественной опухоли и в большом числе случаев с нарастающей вероятностью в нее переходит.

Выделяют следующие, наиболее типичные предраковые состояния:

1. Хронические пролиферативные воспаления. Наиболее известным предраковым состоянием этого типа является дисплазия шейки матки, в основе которой лежит хроническая воспалительная реакция, характеризующаяся пролиферацией, дистрофией и атрофией.

2. Гиперпластические процессы. Длительно существующие в органах очаги гиперплазии, то есть разрастания клеток тканей, но без явлений клеточного и тканевого атипизма, также нередко бывают предраковым состоянием. Из наиболее распространенных процессов этого типа необходимо отметить гиперплазию эндометрия.

3. Доброкачественные опухоли. Третьей распространенной группой предраковых состояний являются различные доброкачественные опухоли, которые тоже при определенных состояниях могут озлокачествляться.

Дисплазии являются наиболее частой формой морфологического предрака шейки матки. По данным различных авторов существует множество этиологических факторов.

Однако в настоящее время ключевой концепцией этиопатогенеза рака шейки матки признана вирусная гипотеза, в которой ведущая роль отдается папилломавирусной инфекции. История развития биологии ПВИ связана с развитием лабораторных технологий. Только в 80-х годах XX в. был идентифицирован самый высокоонкогенный тип вируса папилломы человека (ВПЧ) —

16-й. Особую роль в развитии представлений о роли ВПЧ в генезе заболеваний шейки матки сыграло открытие полимеразной цепной реакции (ПЦР), благодаря которой была выявлена высокая связь ВПЧ и цервикальной интраэпителиальной неоплазии (C1N).

В настоящее время идентифицировано более 100 различных типов ВПЧ, из которых 30 инфицируют генитальный тракт человека. Нумерация типов ВПЧ идет от времени открытия типа вируса. Выделяют типы, подтипы и варианты типа вируса по различиям в составе ДНК. Различия в составе ДНК между типами вируса составляют более 10%, между подтипами от 2 до 10%, между вариантами типа вируса — менее 2%. Кроме того, среди типов ВПЧ-инфекции выделяют группы различного онкологического риска. Так, к низкому онкологическому риску относят ВПЧ 11, 6, 40, 42, 43, 44 и 61-го типов; к среднему риску — 30, 33, 35, 39, 45, 52, 56, 58; к высокому риску — 16, 18 и 31-й типы вируса.

По данным J.J.Curter и соавт. (1996) выявление серопозитивного вируса папилломы человека типа 16 в 5,7 раза увеличивает вероятность развития плоскоклеточных интраэпителиальных поражений, чем выявление ВПЧ 16-го типа без обнаружения в организме антител к нему.

Число инфицированных ВПЧ за последнее десятилетие увеличилось более чем в 10 раз (Кулаков В.И., 1999). В России с 1993 по 1997 годы число инфицированных ВПЧ увеличилось на 10000 человек, или на 40,1% (Кулаков В.И., 1999).

Подавляющее большинство всех цервикальных интраэпителиальных неоплазий и, особенно ее разновидностей, связанных с раком шейки матки, развивается на фоне папилломавирусной инфекции (Минкина Г.Н., 1999; Battista et.al., 1988; Schiffman, Brinton, 1995; Cox, 1995; Kjellderg et.al., 2000).

Современные исследования указывают на тесную связь между манифестацией папилломавирусной инфекции и изменениями в системе иммунитета (Ершов Ф.И., 1996; Сухих Г.Т. и соавт., 1997; Насырова С.Ф. и соавт., 1998; Долгих Т.И., 2004; Le Vuane et. al., 1999).

Изменения иммунной системы, сопровождающие папилломавирусную инфекцию, обуславливают необходимость иммунокоррекции (Гомберг М.А.,

Соловьев А.М., 2000; Дубенский В.В. и соавт., 2001; Роговская С.И., 2003; Долгих Т.И., 2004).

По данным литературы определенную роль в развитии заболеваний шейки матки играют национальные, климато-географические и социально-экономические факторы. И.Глисман (1967), Н.С.Киселева (1971), О.Л.Смахтина (1975) провели эпидемиологическое исследование в среднеазиатских республиках и отметили, что предопухольные заболевания шейки матки у коренных жительниц встречались в 4 раза реже в сравнении с не коренными, а у городских жительниц чаще, чем у сельских. Особое значение приобретает тот факт, что наибольшая частота инфицированности выявляется в молодом возрасте. По данным М. Delcroix (1994) около 86% всех новых случаев урогенитального хламидиоза и папилломавирусной инфекции отмечается у пациенток моложе 30 лет.

Неослабевающий интерес к гиперпластическим процессам эндометрия определяется их тенденцией к длительному, рецидивирующему течению, отсутствием специфических, патогномоничных симптомов, сложностью дифференциальной диагностики (Айламазян Э.К., 2004; Чернуха Г.Е., 2007). Проспективные исследования показывают, что в 10 (Ferenczy, 1878) – 30% (Gusberg, 1980) случаев нелеченая аденоматозная гиперплазия может прогрессировать в рак.

Так, по данным Серова В.Н., Кулакова В.И. и соавт., 2005; Пасман Н.М. и соавт., 2007, в структуре гинекологических заболеваний гиперплазия эндометрия составляет 10-18%, в половине случаев она возникает в пременопаузе и у трети - в репродуктивном периоде. Железистая гиперплазия эндометрия среди женщин в возрасте до 45 лет с различными нарушениями репродуктивной функции выявляется в 6,1% случаев, а аденоматозная – в 6,6% (Чернуха Г.Е., 2004). Распространенность сложной гиперплазии эндометрия в пременопаузе сохраняется на уровне репродуктивного возраста (6,5%), а простой гиперплазии без атипии-возрастает до 17% (Кузнецова И.В., 2007).

Гиперплазия эндометрия, как известно, является следствием абсолютной или относительной гиперэстрогении и дефицита прогестерона. Среди причин этого состояния наиболее частой является дисфункция гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы, обусловленная возрастными изменениями. Особенно это

характерно для переходного периода (Подзолкова Н.М., Глазкова О.Л., 2003; Прилепская В.Н., 2007). Гиперплазия эндометрия может возникать при таких заболеваниях, как миома матки, эндометриоз.

Взгляды на лечение пролиферативных заболеваний неоднозначны. Широкое применение нашла гормональная терапия (Макаров О.В., 2003, Прилепская В.Н., Назарова Н.М., 2005, Станоевич И.В., 2007, Luukkainen T., 2000). При этом особая роль отводится стероидным гормонам (Горенкова О.С., 2005, Турлак Е.В., 2006). Однако, гормонотерапия имеет достаточно много противопоказаний и осложнений (Айламазян Э.К., 2004, Прилепская В.Н., 2006, Schindler A.E. et al., 2003). Кроме того, частота рецидивов после проведения гормональной терапии составляет 2,5-39,2%, о чем свидетельствует анализ ближайших и отдаленных результатов (Адамян Л.В, Ткаченко Э.Р., 2000, Фунден Р.А., 2004, Краморенко Л.В., 2005, Ковалева Т.Д., 2006).

Таким образом, совершенствование этиопатогенетического подхода к терапии пролиферативных заболеваний с выбором метаболически нейтральных препаратов и поиском новых схем являются актуальной проблемой современной гинекологии.

Влияние на инфекционный фактор и микробную интоксикацию является важным звеном патогенетической терапии пролиферативных заболеваний в гинекологии, особенно при хронических пролиферативных воспалениях. Среди множества антибактериальных препаратов, используемых для этих целей, наиболее обоснованными являются гомеопатизированные микробные вакцины фирмы САНУМ – Кельбек (Германия), которые подавляют очаги воспаления, благодаря элиминации микробных токсинов из тканей, стимуляции выработки эндогенных интерферонов и активации противоинфекционного иммунитета. Активируя противомикробный иммунитет, они подавляют жизнедеятельность патогенных микробов, реверсируя их в более низкие непатогенные формы. Такая «антибиотическая терапия» вопреки общепринятому понятию ортодоксальной медицины не является «антибиозом», а представляет собой регрессирующее развитие соответствующей бактерии в непатогенную (начальную) форму, когда сама бактерия остается живой, а изменяется ее поверхностная структура. При такой вакцинотерапии не образуются антигенные или токсические продукты распада

бактерий, как при бактерицидном антибиозе, а возникают симбиотические непатогенные бактерии (Schneider P., 2001; Heidl R., 2003).

Согласно открытию Ролика И.С. и соавт. (2008), вакцинные препараты фирмы Санум в настоящее время рассматриваются как решающие в лечении хронических заболеваний внутренних органов.

По отношению к транзиторной условно-патогенной микрофлоре, иммунные реакции, которые инициируют вакцины, направлены на индукцию бактерицидного (фунгицидного) или бактериостатического (фунгистатического) эффектов, а по отношению к облигатным микробам - на снижение валентности, т.е. торможение дальнейшего их развития, реверсию и переход в авирулентную стадию существования, в результате чего формируется симбиоз между ними и организмом человека. Такая вакциноterapia рассматривается как этиологическая, так как направлена на патогенный микроб, и одновременно как патогенетическая, так как ликвидирует антигенную (микробную) нагрузку на иммунную систему. Отсюда возникают противовоспалительные и десенсибилизирующие эффекты в органах-мишенях.

В доступной литературе не удалось обнаружить работ по гомеопатической вакцинотерапии пролиферативных заболеваний женских половых органов.

Наиболее актуальным в современной медицине является появление безопасных и эффективных подходов к лечению пролиферативных заболеваний матки. Среди них важная роль принадлежит экстрактам клеточных пептидов, называемых в зарубежной литературе органопрепаратами, а в отечественной – пептидными биорегуляторами. Одно из ключевых свойств, определяющих терапевтическую эффективность пептидных биорегуляторов, заключается в фармакологической точности непосредственного воздействия на функции гомологичного органа или ткани. Для лечения предраковых состояний в гинекологии наибольший интерес представляет препарат NeyDIL Nr.66, который восстанавливает и усиливает противоопухолевый иммунный надзор, тормозит процессы малигнизации предрака, активизирует клеточные и гуморальные антибластомные иммунные факторы, оказывает антипролиферативное, антидегенеративное, иммуномодулирующее, антиоксидантное, адаптогенное, стресспротективное, репаративное, общерегенеративное действие. В связи с

широтой иммунологических эффектов (как на активацию противоопухолевого иммунитета, так и на восстановление иммунной резистентности на фоне различных иммунодефицитов), NeyDIL Nr.66 относится к одним из немногих безопасных средств, обеспечивающих комплексное поддержание функций противоопухолевого иммунологического надзора. Восстанавливая противоопухолевый иммунитет, композит NeyDIL Nr.66 предотвращает малигнизацию предрака. Показано (Theurer К.Е., 1987), что NeyDIL Nr.66 в изолированном применении угнетает синтез ДНК и белка опухолевых клеток, тем самым подавляет их рост.

Также большой интерес представляют пептидные препараты тимуса.

Следует отметить, что препараты из пептидов тимуса широко используются для терапии предрака. Сейчас насчитывается более 10 000 экспериментальных и клинических работ, посвященных изучению действия пептидов и липидов тимуса. Установлено их влияние на различные стадии созревания лимфоцитов. Так, тимозин $\alpha 1$ и тимулин, оказывая стимулирующее влияние на стволовые клетки, способствуют дифференцировке и пролиферации лимфоидного ростка костного мозга, повышают функциональные свойства Т-лимфоцитов, усиливают синтез и секрецию цитокинов, влияют на эндокринные железы. Высокие концентрации тимозинов $\alpha 1$, $\beta 3$, $\beta 4$, фракции-5 тимуса усиливают дифференцировку стволовых клеток костного мозга в протимоциты. Тимозин $\alpha 1$ сенсibiliзирует CD4- и CD8-timoциты. Тимозины $\alpha 1$ и $\alpha 7$ и фракция-5 тимуса обеспечивают созревание лимфоцитов из тимоцитов в тимусе. Даже незначительные концентрации фракции-5 тимуса и α -тимозинов стимулируют дифференцировку лимфоцитов в периферической лимфоидной ткани в Т-хелперы и Т-супрессоры, также в естественные киллеры. Фракция-5 тимуса повышает цитотоксичность Т-лимфоцитов и обеспечивает повышение вирусной и опухолевой резистентности организма. Через контакт пептидов тимуса с Т-лимфоцитами осуществляется экспрессия рецепторов к моноцитам и лимфоцитам (CD3/4/8), повышается реакционность ИЛ-2 и гамма-интерферона.

В целом в формировании противоопухолевого иммунитета под влиянием таких пептидных комплексов задействованы его клеточное и гуморальное звенья. Происходит активация следующих противоопухолевых эффекторных механизмов:

- Т-лимфоцитов с цитотоксическим действием (особенно против опухолей, связанных с вирусами),
- НК-клеток (разрушение малигнизированных клеток без предварительной сенсibilизации),
- макрофагов (селективное цитотоксическое действие на опухолевые клетки за счет продукции реактивных метаболитов кислорода, секреции ФНО- α и др.),
- гуморальных механизмов (активация комплемента, индукция реакций антителозависимой клеточной цитотоксичности НК-клетками и др.).

Итак, основное действие органопрепаратов NeyDIL Nr.66 и препаратов тимуса – восстановление и стимуляция противоопухолевого иммунитета, что важно для проведения антипролиферативной терапии и в восстановлении противоопухолевого иммунного надзора.

Поскольку в патогенезе развития предраковых заболеваний не исключаются гормональные нарушения с развитием гиперэстрогении, то целесообразно назначение препаратов, восстанавливающих гормональный фон. Для этой цели используются препараты, улучшающие функции ЦНС и гипофиза: NeyTabs Cerebrum, Revitolan Nr.22, NeyTabs Pituitum, NeyRhythmin Nr.51, восстанавливающие процессы внутриклеточной и внеклеточной регенерации во всех структурах гипофиза, восстанавливающие синтез гормонов и нейрорегуляторов гипофиза, оказывающие регенерирующее влияние на периферические эндокринные железы. Также используются гестагенные органопрепараты: NeyDIL Nr.21 (Ovar Corpus Luteum), NeyFama Nr.60, NeyTabs Luteum, восстанавливающие синтез прогестерона яичниками, оказывающие регенеративное действие на клеточную часть желтого тела, ликвидирующие гормональный дисбаланс, восстанавливающие функцию эндокринной системы женского организма. Кроме того, хорошо известно, что регенерация приостанавливается, если регенерирующий участок лишит иннервации и кровоснабжения. Это учитывалось при назначении пептидов в целях индукции регенерации при патологии шейки матки: органопрепараты нервов, сосудов, материнской части плаценты.

Следующий препарат – это NeyNormin Nr.65. Основной механизм действия препарата: восстановление процессов регенерации в органах и тканях ретикуло-

эндотелиальной и иммунной систем, активация противовирусного иммунитета, восстановление функций центрального звена эндокринной системы (гипофиза) и синтеза его гормонов, выведение тканевых токсинов и метаболитов.

Ортомолекулярные препараты. Обеспечение баланса нутриентов в организме выступает важным фактором при терапии хронических заболеваний. Наиболее предпочтительно использование ортомолекулярных препаратов-композиций, обладающих высокой усвояемостью, в которых содержание нутриентов представлено в сбалансированном количестве. Их усвояемость еще больше возрастает, если прием ортомолекулярных комплексов осуществляется совместно с пептидными препаратами НПК «Вит Орган», так как пептиды обладают проводниковыми свойствами, активируя процессы транспорта нутриентов внутрь клеток. В терапии пролиферативных заболеваний заслуживает внимания препарат Фитопротекторен, который, благодаря фитоэстрогенам глюкозинолатам, получаемым из растений семейства крестоцветных (различные виды капусты: брокколи, цветная, белокочанная, кольраби и др.), действие которых усиливают витамины и селен, обладает антиоксидантным и антипролиферативным действием, гармонизирует метаболизм эстрогенов, активирует функцию распознавания опухолевых клеток иммунной системой, и тем самым предупреждает развитие злокачественных опухолей, в т.ч. эстрогензависимых, используется в лечении предраковых заболеваний. Также установлено противовирусное действие глюкозинолатов на вирусы папилломы человека и антипролиферативное на опухоли, вызванные этими вирусами.

Метод омелотерапии основан на использовании препарата Хеликсор из экстрактов омелы белой, обладающих иммуностимулирующими эффектами, направленными на восстановление противоопухолевого иммунного надзора (Ролик И.С., Толкачев И.Б., Гринёва Е.В. и др., 2005). Кроме того, Хеликсор - препарат с иммуноактивирующими и цитостатическими свойствами *in vitro*. Его антипролиферативное действие реализуется двумя путями: цитотоксичностью лектинов 1, 2 и 3 и вискотоксинов и иммунными сдвигами в организме, как специфическими, так и неспецифическими, что важно в терапии предрака.

Содержащиеся в экстрактах омелы белой олиго- и полисахариды активируют естественные киллеры против опухолевых клеток, а вискотоксин и 5000 D-пептид

обладают иммуномодулирующим действием. В зарубежной литературе имеются доказательства индукции апоптоза опухолевых клеток при использовании экстрактов омелы белой, а также их иммуномодулирующее и протективное действие на ДНК немалигнизированных клеток. Многими исследованиями установлен синергизм фармакологических и терапевтических эффектов всех компонентов экстрактов омелы на иммунную систему. У пациентов с предраками целью применения Хеликсора может быть профилактика малигнизации, лизис патологически пролиферирующих тканей эндоцервикса.

В то же время изучена эффективность комплексного использования Хеликсора и пептидного композита NeyDIL Nr.66 (NeyLing Nr.66 oral) при предраковых заболеваниях. При комплексном подходе можно ожидать большей эффективности, чем в отдельности от каждого препарата.

В настоящее время большое значение придаётся методу **системной энзимотерапии**, основанному на использовании высокотехнологичных ферментов фирмы ТЕС - кислотоустойчивых протеаз микробного происхождения. Их протеолитическая активность в десятки раз выше аналогов животного происхождения, что позволяет добиться выраженных терапевтических эффектов за короткий промежуток времени. Микробные протеазы обладают рядом фармакологических свойств на органы и ткани, которые могут быть реализованы применительно к пролиферативным заболеваниям шейки матки и тела матки. Это сравнительно новый лечебный метод. Его научные основы были заложены в исследованиях известного американского врача и биохимика М. Вольфа (Wolff M., 1985). Использование энзимных препаратов приводит к оптимизации воспалительных процессов и модуляции физиологических защитных реакций организма. Энзимотерапия дополняет другие способы лечения и заняла свое достойное место в профилактике раковых заболеваний. Механизмы иммуотропного действия ферментов заключаются в стимуляции фагоцитоза, усилении цитотоксической активности макрофагов, разрушении циркулирующих иммунных комплексов, стимуляции клеток системы мононуклеарных фагоцитов и нейтрофилов, уменьшении повреждений, индуцированных комплементом, за счет снижения активности последнего, нормализации продукции цитокинов, обладающих противовоспалительным эффектом и др.

Так как было показано, что при пролиферативных заболеваниях отмечается изменение микробиоценоза влагалища, то актуальным является использование пробиотиков. Отвечающим современным требованиям системной энзимотерапии и эубиотикотерапии являются ферментные препараты и пробиотики фирмы ТЕС, США (www.transformationenzymes.cjm).

Фотодинамическая терапия. В настоящее время лазерные технологии стали неотъемлемой частью комплексной диагностики и лечения пролиферативных заболеваний. По прогнозам международных научно-исследовательских центров медицина первой половины XXI века - это медицина низкоэнергетических лазеров (The Low Level Laser Therapy - LLLT), т.н. «неповреждающая лазерная терапия», «фотомедицина», основанная на недеструктивной биомодуляции и биостимуляции тканей.

Оптические свойства биотканей основаны на: 1) анатомических особенностях строения различных слоев исследуемой ткани; 2) распределении флуорофоров; 3) режимах низкоинтенсивного лазерного излучения (НИЛИ).

Для фотодинамической терапии используются порфирины.

Характерными свойствами растворов этих соединений являются способность избирательно поглощать свет определенной длины волны в видимой области спектра и флуоресцировать (в молекуле порфирина, поглотившей квант света, электроны переходят на более высокий энергетический уровень; при возвращении электронов на исходный уровень часть их энергии излучается в виде фотонов, длина волны которых больше длин возбуждающего света - лазерно-индуцированная флуоресценция).

Практика показывает большое накопление порфиринов в быстро пролиферирующих клетках, что является биологической основой флуоресцентной диагностики (ФД) и фотодинамической терапии (ФДТ) (Peng.et.al., 1997).

До сих пор наиболее активно исследуемой областью ФДТ являются исследования *in vitro* межклеточного взаимодействия активизированного фотосенсибилизатора и возбудителя инфекционного заболевания. Исследованы практически все фотосенсибилизаторы и красители, все источники света и большинство возбудителей инфекционных заболеваний.

Так, Z.Malik с соавторами (1998) в ставшем классическим обзоре сообщил о бактерицидном действии ФДТ на *S. aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Clostridium perfringens*, *E. coli*, *Micoplasma hominis*, грамотрицательные микроорганизмы и дрожжевые грибки.

A.Minnock с соавторами (1999) показал, что большинство грамотрицательных и грампозитивных бактерий может быть успешно фотоинaktivировано с применением водорастворимых фталоцианинов. В настоящее время установлена возможность фотоинaktivации безоболочечных вирусов, включая ВПЧ, с применением такого простого фотосенсибилизатора, как метиленовый синий. Достаточно эффективно подвергаются фотодинамической иaktivации грибы, в том числе в форме спор.

Исходя из общих принципов ФДТ опухолевых заболеваний, ведется поиск путей повышения селективности накопления фотосенсибилизатора возбудителями инфекционных заболеваний. Комбинированное воздействие ФДТ с метиленовым синим и слабого электрического тока (1 мА) на кишечную палочку *in vitro* с целью усиления эффекта ФДТ повышает эффективность ФДТ.

Интересен эффект предварительного лазерного облучения бактерий перед инкубацией с фотосенсибилизатором. В случаях, когда ФДТ применялась к таким высокоустойчивым бактериям, как микробактерия туберкулеза, предварительное лазерное облучение нарушало структуру клеточной оболочки *in vitro* и делало бактерию более восприимчивой к ФДТ.

Бактерицидное и бактериостатическое воздействие ФДТ на возбудителей инфекционных заболеваний осуществляется посредством генерации синглетного кислорода и перекисных радикалов фотосенсибилизаторами, с последующим развитием каскада фототоксических реакций (J.Schneider с соавторами).

Таким образом, применение фотодинамической терапии в лечении предраков может быть очень эффективным, так как способствует элиминации патогенных микробов, грибов и вирусов.

Еще одним эффективным методом является озонотерапия. Впервые озон для местного лечения был применен при плохо заживающих ранах, свищах, ожогах во время первой мировой войны в Германии. Во время второй мировой войны он применялся аналогичным способом Х.Вольфом (1961). В настоящее время область

использования озона весьма широка. Многими учеными практически во всех областях медицины получены положительные результаты озонотерапии в условиях патологии, связанной с гипоксией, при воспалительных заболеваниях, нарушениях периферического кровообращения, иммунодефицитных состояниях (Алексеева Л.М., 1992; Васильев И.Т., 1995; Балыкин В.А., 1995; Зайцев А.Б., 2000; Coppola L., 1992; Zee H., 2001). Различают два механизма действия озона (Viebahn R., 1992, 1995):

1. Прямой механизм – химиотерапевтическая дезинфицирующая активность, обусловленная нарушением целостности оболочки микробов и вирусов вследствие окисления фосфолипидов и липопротеинов.

2. Опосредованный механизм – системный эффект индуцируемых озоном в низких концентрациях перекисей, т.е. метаболическое влияние, проявляющееся в виде:

- активации ферментов антиоксидантной системы защиты организма;
- ускорения гликолиза в эритроцитах;
- стимуляции цикла 2,3-дифосфоглицерата и, вследствие этого, обеспечения диссоциации гемоглобина с кислородом (Rieffiens L. M. C., 1985);
- активации цикла лимонной кислоты;
- активации митохондриальной системы переноса электронов;
- увеличения текучести крови, повышения эластичности эритроцитов, артериального рО₂ (Kindya R., 1976; Козлов Д.В., 1998; Конторщикова К.Н., 1992; Wasbuttle J., 1989; Бояринов Г.А., 1999).

Гинекологические заболевания являются, безусловно, той сферой, в которой применим самый широкий спектр методик озонотерапии.

На основании вышеизложенного мы сочли необходимым исследовать различные сочетания отдельных биотерапевтических методов, в зависимости от вида пролиферативного заболевания, и определить на этой основе показания для этиологически и патогенетически обоснованной восстановительной биотерапии предраковых заболеваний.

Глава 2. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Цель клинического исследования.

Обоснование выбора комплекса средств природного происхождения для лечения пролиферативных заболеваний матки.

Задачи исследования.

1. Уточнить оптимальные условия и показания к применению комплексной биотерапии у пациенток с различными видами пролиферативных заболеваний матки.

2. Провести изучение динамики гормонального статуса пациенток с пролиферативными заболеваниями матки на фоне применения комплекса средств природного происхождения.

3. Определить возможности комплексного применения системной энзимотерапии, фотодинамической терапии, озонотерапии, гомеопатических микробных вакцин в нормализации микробиоценоза влагалища.

4. Оценить динамику регресса пролиферативного процесса на фоне комплексной оелотерапии, фотодинамической терапии, пептидотерапии.

5. Оценить влияние комплексной биотерапии на процессы эпителизации при патологии шейки матки.

6. На основе достигнутых терапевтических результатов показать, что происходит полная элиминация вируса папилломы человека.

7. Обосновать целесообразность комплексного подхода к лечению заболеваний шейки матки (хронического цервицита, эрозии шейки матки, дисплазии шейки матки) биологическими средствами.

8. Оценить непосредственные и ближайшие результаты лечения, ведущие к улучшению качества жизни пациенток, позволяющие сохранить органы и отказаться от хирургического метода лечения.

9. На основе выполненных исследований и достигнутых терапевтических результатов показать восстановительную эффективность биотерапии пролиферативных заболеваний женских половых органов.

10. Разработать методику и схему назначения пептидных препаратов, энзимов, гомеопатических микробных вакцин, экстрактов омелы белой в зависимости от патогенетических и этиологических факторов развития патологии.

11. Выявить частоту и характер побочных эффектов и осложнений при выбранных режимах лечения.

Научная новизна исследования.

В результате проведенной работы предложена методика проведения биотерапии в комплексе с фотодинамической терапией для фоновых и предраковых заболеваний женских половых органов, разработана тактика ведения женщин с сопутствующей патологией. Оценены непосредственные и ближайшие результаты лечения по критериям регрессии заболевания, изменение качества жизни пациенток после проведенной терапии.

На основе применения современных цитологических, клинических, бактериологических и эндоскопических методов впервые изучена эффективность комплексного применения пептидотерапии, омелотерапии, гомеопатической вакцинотерапии, системной энзимотерапии, фотодинамической терапии, озонотерапии при пролиферативных заболеваниях женских половых органов. Впервые получены данные об элиминации вируса папилломы человека высококанцерогенного типа и исчезновении диспластических изменений шейки матки в результате курсовой комплексной биотерапии.

Убедительно показано, что у лиц с пролиферативными заболеваниями шейки матки пептидотерапия обладает регенераторной эффективностью на эпителиальную ткань шейки матки. Впервые получены положительные результаты при лечении дисплазии третьей степени без применения хирургических методов лечения. В результате комплексной биотерапии, состоящей из методов гомеопатической вакцинотерапии, пептидотерапии, омелотерапии, энзимотерапии, озонотерапии, фотодинамической терапии достигнуто полное излечение дисплазии III степени консервативным путем без применения конизации и ампутации шейки матки.

Исследована результативность комплексной омелотерапии на регресс диспластических поражений шейки матки. Показано, что разработанный

биотерапевтический комплекс эффективно активирует процессы регрессии, достоверно снижает вероятность их малигнизации.

На основании полученных данных доказана высокая восстановительная эффективность комплексного применения пептидотерапии, омелотерапии, гомеопатической вакцинотерапии, системной энзимотерапии, фотодинамической терапии, озонотерапии при лечении пролиферативных заболеваний женских половых органов.

Впервые при лечении гиперплазии эндометрия, миомы матки и эндометриоза осуществлялось не подавление функций гипоталамо-гипофизарной системы, а их восстановление с помощью пептидотерапии, без побочных эффектов и осложнений.

Полученные данные позволили разработать и научно обосновать показания к применению биотерапии и ФДТ при фоновых и предраковых заболеваниях женских половых органов.

Практическая значимость.

В настоящей работе впервые в практике восстановительной медицины продемонстрирована высокая восстановительная и регенераторная эффективность комплексного подхода, основанного на использовании методов пептидотерапии, омелотерапии, гомеопатической вакцинотерапии, системной энзимотерапии, фотодинамической терапии, озонотерапии при предраковых заболеваниях.

Полученные данные об эффективной нормализации цитологических мазков, данных кольпоскопии, нормализации гормонального фона при патологии шейки матки, гиперпластических процессах эндометрия, доброкачественных опухолях матки в результате комплексного использования гомеопатической вакцинотерапии, омелотерапии, системной энзимотерапии, фотодинамической терапии и пептидотерапии позволяют расценить разработанный комплекс как высокоэффективный, что будет способствовать расширению возможностей комплексной биотерапии пролиферативных заболеваний матки.

Показано, что омелотерапия является базовым методом лечения предраков, эффективность которой возрастает при комплексировании с лизирующей пептидотерапией и системной энзимотерапией. Наибольшая терапевтическая

эффективность разработанного комплекса характерна для хронических цервицитов, дисплазии шейки матки, гиперпластических процессов, доброкачественных опухолей матки.

В работе впервые предложены к практическому использованию биотерапевтические методики и наиболее эффективные сочетания методов биотерапии при пролиферативных заболеваниях матки.

Разработана программа комплексной восстановительной биотерапии пролиферативных заболеваний шейки матки, обусловленных ВПЧ инфекцией (хронического цервицита, эрозии шейки матки, дисплазии шейки матки). Кроме того, применение разработанного метода дает возможность снизить вероятность трансформации диспластических изменений в злокачественный процесс.

В результате использования разработанного биотерапевтического комплекса не обнаружено отрицательных побочных эффектов и аллергических реакций. Переносимость восстановительной терапии была высокой.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту.

1. Комплексное применение системной энзимотерапии, десенсибилизирующих пептидных препаратов и гомеопатических микробных вакцин, озонотерапии способствует восстановлению биоценоза влагалища, нормализует гормональный статус, способствует исчезновению диспластических изменений при пролиферативных заболеваниях матки.

2. Комплексная биотерапия способствует восстановлению функциональной полноценности тканей и снижению числа рецидивов заболевания, обладает высоким лечебным и реабилитационным эффектом, хорошо переносится больными и может применяться в амбулаторных условиях.

4. Омелотерапия в сочетании с пептидотерапией, фотодинамической терапией и системной энзимотерапией способствует регрессу диспластических изменений, оказывая наибольшую лизирующую эффективность на пролиферирующую ткань.

5. Комплексное использование методов пептидотерапии, омелотерапии, гомеопатической вакциноотерапии, фотодинамической терапии, системной

энзимотерапии, озонотерапии является приоритетным в восстановительном лечении при пролиферативных заболеваниях матки.

Апробация материалов диссертации.

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на:

- VI Международной научно-практической конференции «Органопрепараты: актуальные вопросы ревитализации и восстановительной терапии» (г.Москва, 2007);

- Секции "Биомедицинские технологии и методы биотерапии" в рамках работы VI Международного научно-практического конгресса "Человек в экстремальных условиях: человеческий фактор и профессиональное здоровье" (г.Москва, 2008),

- VII Международной научно-практической конференции "Органопрепараты: актуальные вопросы ревитализации и восстановительной терапии" (г.Москва, 2008),

- VIII Международной научно-практической конференции «Органопрепараты: актуальные вопросы ревитализации и восстановительной терапии» (г.Москва, 2009);

- Симпозиуме "Комплексное применение гомеопатических средств" в рамках XIX Московской Международной Гомеопатической Конференции (г.Москва, 2009).

Личное участие автора в получении результатов исследования.

На всех этапах подготовки и проведения научного исследования автором самостоятельно осуществлялось: определение цели и задач работы, методов ее выполнения, физикальное обследование больных, кольпоскопия, взятие цитологических мазков, биопсия шейки матки, назначение лечения и корректировка схем, динамическое наблюдение пациентов, анализ полученных данных и их статистическая обработка, написание диссертации, формулирование заключения, выводов и практических рекомендаций.

Внедрение результатов работы.

Результаты работы внедрены в клиническую практику работы медицинского центра Медицинской компании «Альянс Мед Ко» (г.Москва) и медицинской клиники «Вита-контакт» (г.Москва).

Материалы исследования используются в учебном процессе Института дополнительного профессионального образования РУДН (г. Москва).

Список научных работ, опубликованных по теме диссертации.

I. Учебно-методические работы, монографии и руководства.

1. Ролик И.С., Терещенко В.Г., Чуйкина Е.Э., Гринёва Е.В., Клокова С.Р. Гинкго билоба - дерево жизни: научный аспект. М.: Натурвита. 2009. 56 с.
2. Клокова С.Р. Комплексная биотерапия в гинекологии. М.: РегБиоМед. 2009. 196 с.

II. Статьи:

3. Ролик И.С., Толкачёв И.Б., Терещенко В.Г., Клокова С.Р. Методические рекомендации по проведению омелотерапии. //Эндобионт. 2007. 1 (1). 51-76.
4. Лаптев В.П., Панферова Н.Г., Киселевский М.В., Кязимова Н.Н., Терещенко В.Г., Клокова С.Р. Морфологические изменения в опухоли и влияние на функциональную активность лимфоцитов периферической крови при фотодинамической терапии с использованием Хлорина Е6 // Натуротерапия и гомеопатия. 2008. 2. 35-39.
5. Лаптев В.П., Панферова Н.Г., Кязимова Н.Н., Терещенко В.Г., Клокова С.Р. Фотодинамическая терапия опухолей с применением препаратов ряда Хлорина Е6. // Натуротерапия и гомеопатия 2008. 2. 39-42.
6. Клокова С.Р. Пептидная и фотодинамическая терапия пролиферативных и дистрофических заболеваний женских половых органов. //Натуротерапия и гомеопатия. 2008. 2. 56-59.
7. Клокова С.Р. Комбинированная пептидная терапия пролиферативных и атрофических заболеваний матки и яичников. //Ревитализация. 2008. 4. 31-34.

8. Клокова С.Р., Терещенко В.Г. Омелотерапия и фотосенсибилизирующая терапия предрака в гинекологии. //Эндобионт. 2009. 1. 54-57.

9. Клокова С.Р. Эндокринные органопрепараты как средства гормоновосстановительной терапии в климактерический период.// Cabines. 2009. 65. 39-42.

10. Клокова С.Р. Возможности органопрепаратов в ревитализации эндокринной системы женщин.// Cabines. 2009. 66. 36-40.

11. Клокова С.Р. Комплексная пептидотерапия дегенеративных заболеваний матки и придатков. //Ревитализация. 2009. 5. 33-36.

III. Тезисы:

12. Клокова С.Р. Комплексная биотерапия пролиферативных заболеваний матки и яичников. В сб.: Материалы VI Международного научно-практического конгресса «Человек в экстремальных условиях: человеческий фактор и профессиональное здоровье» 13-17 октября 2008 г. М., 2008. С.282.

13. Лаптев В.П., Панферова Н.Г., Кязимова Н.Н., Терещенко В.Г., Клокова С.Р. Фотодинамическая терапия опухолей препаратами ряда Хлорина-У6. Экспериментальное обоснование. В сб.: Материалы VI Международного научно-практического конгресса «Человек в экстремальных условиях: человеческий фактор и профессиональное здоровье» 13-17 октября 2008 г. М., 2008. С.282.

14. Клокова С.Р. Возможности пептидотерапии воспалительных заболеваний в гинекологии. // По стопам Парацельса. 2009. 9. С.4.

Глава 3. МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.

Начинали с изучения анамнеза, собирали сведения о перенесенных заболеваниях, характере менструальной функции, репродуктивный анамнез (количество и исход беременностей), учитывали имеющиеся в анамнезе заболевания, передающиеся половым путем, методы контрацепции. При общем осмотре обращали внимание на телосложение, состояние молочных желез, наличие кожных заболеваний. При проведении гинекологического осмотра определяли наличие патологических процессов в области промежности, вульвы, влагалища, шейки матки, положение, размеры, подвижность и состояние тела матки и придатков. При осмотре шейки матки обращали внимание на ее величину и форму, состояние наружного зева, степень распространенности патологического процесса и его проявления, характер выделений из половых путей.

Специальные методы обследования включали в себя комплексное обследование на инфекции, передаваемые половым путем, микробиоценоз влагалища, посев из цервикального канала, проведение простой и расширенной кольпоскопии, цитологическое, гистологическое, вирусологическое, гормональное, ультразвуковое исследование органов малого таза, гистероскопию.

Функциональное состояние гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы оценивалось по данным экскреции гонадотропных и стероидных гормонов. Определение концентрации гормонов производилось в сыворотке крови методом твердофазного иммуноферментного анализа с помощью стандартных наборов фирмы АЛКОР-БИО (Санкт-Петербург), эстрадиол – фирма DRG (США). Был изучен гормональный профиль (ЛГ, ФСГ, пролактин, эстрадиол, прогестерон, тестостерон, ДГЭА, ТТГ, ПССГ). Забор крови проводился до начала лечения, а также после окончания лечения на 6-7 день менструального цикла и на 18-21 день цикла.

Ультразвуковое исследование органов малого таза проводилось до лечения, через каждые 3 мес в процессе лечения и после его окончания (SONOACE 8000 EX PRIME Medison (Южная Корея)), с конвексными датчиками частотой 3,7 МГц (для исследования методикой наполненного мочевого пузыря) и 4,9 МГц (при вагинальном сканировании).

Гистероскопию выполняли с помощью жесткого 7 мм гистероскопа фирмы «Karl Storz» (Германия).

Аспирационная биопсия эндометрия производилась с помощью ручного устройства вакуумной аспирации – шприца-аспиратора Iras MVA Plus (США) и гибких канюлей Кармана №3-4.

Морфологическое исследование слизистой оболочки полости матки и цервикального канала проводилось в лабораториях «21 век» и «Гемотест» На гистероскопию пациенты направлялись в б-цу № 79.

Полимеразная цепная реакция (ПЦР). Для определения типа Human Papilloma Virus использовалась ПЦР с типоспецифическими праймерами, позволяющими выявить вирусные геномы в эпителиальных клетках с определением генотипа вируса. Для идентификации вируса использовались следующие реагенты: НПФ «Литех» набор серии «ВИПАПОЛ»: ВИПАПОЛ 16/18 для детекции ВПЧ высокого онкогенного риска 16 и 18 типов; ВИПАПОЛ 6/11 для детекции ВПЧ низкого онкогенного риска 6, 11, 44 типов; ВИПАПОЛ 31/33 для детекции ВПЧ среднего онкогенного риска 31, 33, 35, 52 типов.

Перед взятием материала из уретры пациенткам рекомендовали не мочиться в течение 1,5-2 ч; наружное отверстие уретры обрабатывали тампоном, смоченным в стерильном физиологическом растворе NaCl; зонд вводили в уретру на глубину 1,0-1,5 см, при этом материал собирался вращательными движениями. Перед взятием материала из цервикального канала ватным тампоном удаляли слизь, и шейку матки обрабатывали стерильным физиологическим раствором NaCl; зонд вводили в цервикальный канал на глубину 0,5-1,5 см; при извлечении зонда исключали контакт со стенками влагалища.

После взятия соскобного материала для ППР-исследования зонд опускали в пробирку с реактивом ДНК-ЭКСПРЕСС, несколько раз вращали и затем удаляли из пробирки. Набор рассчитан на проведение анализа для 100 неизвестных образцов, 20 проб положительных контрольных образцов и 20-30 проб отрицательных контрольных образцов.

Этим же методом проводилось обследование на ИППП, включая: *T.vaginalis*, *C.trachomatis*, *M.hominis*, *Ureaplasma urealyticum* и др.

Бактериоскопическое исследование. Папилломавирусная инфекция часто сопровождалась воспалительными заболеваниями. В связи с этим в обязательном порядке использовали бактериоскопическое исследование мазков из цервикального канала, стенок влагалища.

Диагностика генитального кандидоза осуществлялась на основании жалоб на зуд в области наружных половых органов, творожистые выделения, а также на основании отека и гиперемии слизистой влагалища, при бактериоскопическом исследовании - обнаружение почкующихся грушевидных клеток и псевдомицелия.

Диагноз бактериального вагиноза основывался на наличии трех из четырех перечисленных признаков: 1) наличие гомогенных сливкообразных выделений, адгезированных на слизистой оболочке влагалища и имеющих неприятный запах; 2) выявление ключевых клеток в мазках, окрашенных по Грамму (спущенные клетки плоского эпителия, покрытые грамвариабельными микроорганизмами); 3) положительный аминотест (появление рыбного запаха при смешивании в равных количествах отделяемого влагалища и 10%-ного раствора КОН); 4) pH влагалищного отделяемого $>4,5$.

Кольповагиноскопия влагалища, шейки матки и нижней трети цервикального канала проводилась с использованием отечественного кольпоскопа КС 1-02 (завод «Красногвардеец» и завод «Зенит») с увеличением 15 и 30 раз.

Расширенная кольпоскопия проводилась по общепринятой методике при помощи последовательного нанесения 3% раствора уксусной кислоты, затем 2% водного раствора Люголя (проба Шиллера) на шейку матки. При проведении расширенной кольпоскопии намечались участки для прицельного взятия соскобов и биопсии пораженных участков шейки матки для последующего цитологического и гистологического исследования.

Кольпоскопическая картина оценивалась в соответствии с Международной классификацией, принятой на VII Всемирном конгрессе по патологии шейки матки и кольпоскопии в 1990 году (Прилепская В.Н. и соавт., 1998; Stafl, Wilbanc, 1991).

I. Нормальные кольпоскопические образования: 1) оригинальный сквамозный эпителий; 2) цилиндрический эпителий; 3) нормальная зона трансформации (ЗТ); 4) стык между цилиндрическим и плоским эпителием; 5) плоскоклеточная метаплазия.

Ненормальные кольпоскопические образования:

а) в зоне трансформации – 1) ацетобелый эпителий (плоский, микропапиллярный), 2) пунктация (нежная, грубая), 3) мозаика (нежная, грубая), 4) лейкоплакия (тонкая, толстая), 5) йод-негативная зона, 6) атипичные кровеносные сосуды,

б) за пределами зоны трансформации (вагина, экзоцервикс) – 1) ацетобелый эпителий (плоский, микропапиллярный), 2) пунктация (нежная, грубая), 3) мозаика (нежная, грубая), 4) лейкоплакия (тонкая, толстая), 5) йод-негативная зона, 6) атипичные кровеносные сосуды;

III. Кольпоскопически подозрительный рак.

IV. Неудовлетворительная кольпоскопия (стык цилиндрического плоского эпителия не виден, острое воспаление или острая атрофия, шейка матки не видна).

Смешанные признаки: микропапиллярная поверхность эпителия, не приобретающая белый цвет после теста с уксусной кислотой, экзофитная кондилома, воспаление, атрофия, язва и др.

Цитологическое исследование заключалось в определении количественного и качественного клеточного состава мазков – отпечатков. Мазки получали с поверхности экто- и эндоцервикса с обязательным прицельным захватом клеток со всех подозрительных участков (включая стык цилиндрического и плоского эпителия). Материал получали путем соскоба поверхностных слоев эпителия с помощью шпателя Эйра и эндобранша с последующим нанесением тонким слоем на предметное стекло. Полученный мазок фиксировался в смеси Никифорова, состоящий из равных частей 95% спирта и эфира. Препараты окрашивали по Папаниколау; окрашивание гемоксилином, фосфорновольфрамовой кислотой и оранжевым G, а затем световым зеленым, бисмарком коричневым и эозином Y.

Интерпретация результатов окраски: цитоплазма поверхностных клеток многослойного плоского эпителия – розовая; цитоплазма промежуточных, парабазальных клеток – голубовато-зеленоватая; ядра окрашивались в голубой цвет. При оценке результатов цитологического исследования пользовались общепринятой классификацией по Папаниколау.

Морфологическое исследование биоптатов. Манипуляция выполнялась биопсийными щипцами под контролем кольпоскопа с последующим гистологическим исследованием биоптата. Материал для биопсии забирался после проведения расширенной кольпоскопии. Показанием для биопсии являлось наличие кондилом, йоднегативных зон, лейкоплакии, грубой мозаики, участков ацето-белого эпителия, зоны атипичных сосудов. Биоптированные ткани подвергались фиксации в 10% растворе нейтрального формалина с последующей его заливкой в парафин. Депарафинованные срезы толщиной 5 мкм окрашивали гематоксилином и эозином. Препараты исследовали с помощью светового микроскопа.

Исследования проводились на клинической базе медицинских центров «Альянс Мед Ко» и «Вита-контакт» с 2003 по 2009 год.

Глава 4. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ГРУПП ОБСЛЕДУЕМЫХ.

Под наблюдением находились 184 женщины, обратившиеся с жалобами и клиническими проявлениями, характерными для пролиферативных заболеваний матки. Все пациенты были разделены на 2 группы.

1-я группа включала в себя 64 пациентки с заболеваниями шейки матки, куда вошли хронические цервициты ($n = 36$), дисплазии шейки матки I- II степени ($n = 26$) и дисплазии III степени ($n=2$).

2-я группа включала в себя 120 пациенток с доброкачественными заболеваниями тела матки в сочетании с гиперпластическими процессами: миома матки ($n=46$), аденомиоз тела матки ($n=50$), гиперплазия эндометрия ($n = 75$), из них 24 = ГЭ, 26 = ГЭ + миома матки, 25 = ГЭ + эндометриоз.

Критерии исключения: онкологические заболевания.

Отбор проводился после полного обследования с установленным диагнозом.

Контрольная группа включала 156 пациенток, получавших обычное классическое лечение до обращения в нашу клинику. По патологии шейки матки получали антибактериальную терапию в виде антибиотиков широкого спектра действия, несколько курсов, антимикотическую терапию в виде дифлюкана, флуконазола и др., вагинальные свечи. При дисплазии III степени предлагалась конизация, от которой пациентки категорически отказались. При гиперпластических процессах, миомах матки, эндометриозе проводилась терапия антигонадотропными препаратами, комбинированными оральными контрацептивами или предлагалось оперативное удаление органов.

ПЕРВАЯ ГРУППА

В эту группу вошли 64 пациентки с патологией шейки матки, которые разделены на подгруппы: хронический цервицит ($n=36$), дисплазия I - II степени ($n=26$), дисплазия III степени ($n=2$).

Причинами обращения женщин к врачу были: наличие жалоб, профилактический осмотр, инфекции мочеполовых органов у полового партнера,

исключение инфекционной причины бесплодия, эктопии шейки матки, патологии беременности, случайные половые связи. Основными жалобами, предъявляемыми больными, были жалобы на появление патологических выделений, которые носили разный характер (от обильных выделений молочного цвета до слизисто-гнойных); зуд, жжение, боли в области наружных половых органов, алгурия, дизурия, диспареуния, появление патологических образований на половых органах. При осмотре выявилось наличие выделений (творожистого, слизистого, гомогенного характера), в некоторых случаях гиперемия слизистой влагалища, шейка матки с явлениями цервицита, эктопии цилиндрического эпителия, наличием кондилом на шейке матки, влагалище и вульве.

После общего осмотра проводилось взятие мазков на микробиоценоз влагалища, посев из цервикального канала, мазки на ПЦР – диагностику и мазки на цитологическое исследование. Далее проводилось кольпоскопическое исследование (табл. 1).

Исследование проводилось при помощи кольпоскопа с увеличением 15 и 30. Вначале проводилась простая кольпоскопия, оценивалось состояние слизистой влагалища, экзоцервикса, стыка эпителия. Выявлялась распространенность кондиломатоза, оценивалось состояние сосудов, выявлялась зона трансформации. Затем проводилась расширенная кольпоскопия с применением растворов уксусной кислоты 3% и 2% водного раствора Люголя. С ее помощью выявлялся ацетобелый эпителий, пунктация, мозаика, йоднегативные зоны. Также определялось место предполагаемой биопсии.

Таким образом, при проведении расширенной кольпоскопии были обнаружены признаки клинической формы ПВИ - экзофитные кондиломы, а также и признаки субклинической формы ПВИ - участки ацетобелого эпителия, пунктации, мозаики и йод-негативных зон. Эктопия выявилась у 48,44% пациентов при цервицитах, у 26,56% с дисплазией I и II степени (CIN I-II), у 3,13% пациентов с CIN III, что составило более 76% от всех обследуемых с патологией шейки матки. В 100% случаев при дисплазиях различных степеней имелись те или иные изменения эпителия. У пациенток с CIN III, выявились все кольпоскопические признаки, характерные для диспластических процессов. Йод-негативная зона выявлялась у всех пациентов данной группы.

Таблица 1. Данные расширенной кольпоскопии.

Результаты кольпоскопического исследования	Хр. цервицит (n=36)	CIN I – II (n=26)	CIN III (n=2)
Ацетобелый эпителий	0	26 40,63	2 3,13
Пунктация	0	19 29,69	2 3,13
Мозаика	0	24 37,50	2 3,13
Йод-негативная зона	36	26 40,63	2 3,13
Экзофитная кондилома	0	10 15,63	0
Эктопия	31 48,44	17 26,56	2 3,13

При обследовании на заболевания передающиеся половым путем, выявились инфекции как в чистом виде, так и в сочетаниях (табл. 2).

Таблица 2. ИППП выявленные методом ПЦР.

Результаты ПЦР исследования	Хр. цервицит (n=36)	CIN I – II (n=26)	CIN III (n=2)
хламидиоз	6 9,38	5 7,81	0
уреаплазмоз	31 48,44	22 34,38	1 1,56
микоплазмоз	17 26,56	11 17,19	0
трихомониаз	4 6,25	7 10,94	0
генитальный герпес	19 29,69	23 35,94	0
кандидоз	16 25,00	11 17,19	0
гарднерелла	15 23,44	9 14,06	2 3,13
ВПЧ высококанцерогенного типа	11 17,19	25 39,06	2 3,13
Без ИППП	5 7,81	0	0

В 60% случае в анализах была выявлена ВПЧ инфекция высококанцерогенного типа, более 65% генитальный герпес, около 43% кандидоз.

Эти инфекции выявлялись как в изолированном виде, так и в сочетании с другими инфекциями.

В результате проведения обследования пациенток было установлено, что при пролиферативных заболеваниях преобладает микст-инфекция, в различных сочетаниях. Наиболее часто встречающиеся сочетания: гарднерелла + уреоплазма + ВПЧ; кандиды + уреоплазма + ВПЧ. При всех степенях дисплазии присутствует та или иная инфекция.

Кроме этого изучался микробиоценоз влагалища (табл. 3).

Таблица 3. Характер микрофлоры влагалища у пациенток с патологией шейки матки.

Характер микрофлоры влагалища	Хр. цервицит (n=36)	CIN I – II (n=26)	CIN III (n=2)
Нормоценоз влагалища (доминирование лактобактерий, отсутствие грамотрицательной флоры, единичные лейкоциты, единичные эпителиальные клетки)	4 6,25	0	0
Бактериальный вагиноз (обильная грамположительная и грамотрицательная флора, палочковая и кокковая флора, наличие «ключевых» клеток)	21 32,81	9 14,06	2 3,13
Неспецифический вагинит (большое количество лейкоцитов, макрофагов, эпителиальных клеток, выраженный фагоцитоз)	4 6,25	4 6,25	0
Хронический бактериально-кандидозный вульвовагинит (большое количество лейкоцитов, макрофагов, эпителиальных клеток, большое количество псевдомицелия, обильная грамположительная и грамотрицательная флора, палочковая и кокковая флора)	7 10,94	13 20,31	0

Как видно из представленной таблицы 3, нормоценоз встретился в 4 случаях, что составило 6,25%, в 32 случаях был выявлен бактериальный вагиноз, что составило около 47%, в 8 случаях неспецифический вагинит – 12,5% и в 20

случаях кандидозный вульвовагинит – более 30%. Бактериальный вагиноз и бактериально-кандидозный вульвовагинит являются доминирующими у пациенток I группы.

В таблице 4 приведены результаты цитологического исследования соскобов, взятых с эндоцервикса и экзоцервикса.

Таблица 4. Результаты цитологического исследования при патологии шейки матки.

Результаты цитологического исследования	Хр. цервицит (n=36)	CIN I – II (n=26)	CIN III (n=2)
1-й класс – атипических клеток нет, нормальная цитологическая картина	0	0	0
2-й класс – изменение морфологии клеточных элементов, обусловленное воспалительным процессом влагалища и/или шейки матки.	36 56,25	26 40,63	2 3,13
3-й класс – имеются единичные клетки с аномалиями цитоплазмы и ядер, окончательный диагноз установить не удается, требуется повторение цитологического или гистологического исследования для изучения патологически измененной ткани или органа.	0	26 40,63	2 3,13
4-й класс – обнаруживаются отдельные клетки с явными признаками злокачественности: увеличение массы ядер, аномальная цитоплазма, измененные ядра.	0	0	0
5-й класс – в мазке имеется большое количество раковых клеток.	0	0	0

В 64 случаях выявлены изменения, характерные для воспалительных процессов и в 28 случаях изменения, характерные для дисплазии.

Всем пациентам данной группы брался бактериологический посев на флору (табл. 5).

Таблица 5. Результаты бактериологического исследования.

Результаты бак.посева	Хр. цервицит (n=36)	CIN I – II (n=26)	CIN III (n=2)
E Colli 10*5	12 18,75	2 3,13	0
E Colli 10*3 Enterococcus 10*3	5 7,81	3 4,69	0
E Colli 10*3 Klebsiela 10*2 Pseudomonas aerugenosa 10*2	3 4,69	2 3,13	0
E Colli 10*3 Pseudomonas aerugenosa 10*2	2 3,13	1 1,56	0
Candida albicans 10*5	7 10,94	13 20,31	0
Посев роста не дал	9 14,06	5 7,81	2 3,13

При хронических цервицитах в бактериологическом посеве отмечается значительный рост кишечной палочки, а при дисплазиях I и II степени рост грибковой флоры.

Морфологические исследования проводились пациентам с дисплазией III степени и нескольким пациенткам с дисплазией II степени, так как у остальных пациенток показаний для биопсии не было. Гистологически диагноз был подтвержден.

ВТОРАЯ ГРУППА

Вторая группа включила в себя 120 пациенток с гиперпластическими процессами тела матки. Из них 46 женщин с миомой матки, 50 женщин с аденомиозом и 75 пациенток с гиперпластическими процессами в эндометрии (24 – ГЭ, 26 – ГЭ + миома матки, 25 – ГЭ + эндометриоз).

Проведено обследование 120 больных репродуктивного и пременопаузального периодов. Средний возраст обследованных пациенток

составил $32,9 \pm 2,6$ лет. При ретроспективном анализе особенностей становления и характера менструальной функции отмечено, что средний возраст наступления менархе составил $13,2 \pm 0,5$ лет в 77,0% случаев; позднее менархе (средний возраст $15,6 \pm 0,4$ лет) выявлено в 23,0% случаев. Нарушения менструальной функции с момента становления отмечены в 6,6% случаев.

Средний возраст начала половой жизни составил $20,7 \pm 1,0$ лет. При анализе генеративной функции установлено, что подавляющее большинство женщин имели в анамнезе беременности. Соотношение беременностей, родов, аборт, приходящихся на одну женщину составило $4,2 \pm 1,0$: $1,7 \pm 0,4$: $2,7 \pm 0,7$. Относительно низкий показатель родов в сравнении с высокой частотой абортов, очевидно, обусловлен нерегулярным использованием методов контрацепции, а также низким процентом использования эффективных методов контрацепции. 45 женщин (29,6%) не использовали контрацептивные средства. Наиболее популярным методом контрацепции явилась медьсодержащая ВМС (37,5%), среднее время нахождения спирали в полости матки составило $4,4 \pm 0,8$ лет. В течение жизни женщина использовала этот метод контрацепции в среднем дважды ($1,9 \pm 0,5$). Гормональная контрацепция использовалась в 13,8% случаев. Продолжительность приема гормональных контрацептивов у обследованных женщин составила от 3 мес. до 3 лет.

Среди гинекологических заболеваний было отмечено наличие опухолеподобных образований яичников – в 27,6%. В анамнезе воспалительные заболевания органов малого таза были выявлены в 73,7%, ИППП – в 69,6% случаев. Оперативные вмешательства по поводу эктопической беременности имели место в 7,9% случаев. Операции по поводу доброкачественных опухолей яичников и опухолеподобных образований в яичниках выполнены в 13,2% случаев. В анамнезе у пациенток были отмечены заболевания дыхательной системы, заболевания желудочно-кишечного тракта, патология печени, патология сердечно-сосудистой системы, мастопатия и др. (табл. 6).

Таблица 6. Сопутствующая соматическая патология у женщин с гиперплазией эндометрия, миомой матки и эндометриозом.

Соматическая патология	Абсолютное число	%
Патология печени (хронический гепатит, ЖКБ, холецистит)	18	15
Сахарный диабет (ИЗСД)	2	1,6
Нарушение функции щитовидной железы	11	9,2
Врожденная дисфункция коры надпочечников	3	2,5
Хронический эндометрит	2	1,6
Гипертоническая болезнь	36	30
Мастопатия	24	20
Другая патология	24	20
Всего	120	100

Жалобами пациенток данной группы являлись: обильные длительные менструации, тянущие боли внизу живота, слабость, вялость, снижение настроения, диспаруния, бесплодие, мажущие выделения из половых путей до-, после и между менструациями, мастодиния. При осмотре отмечалось увеличение размеров матки, определялись узловые образования.

Методами обследования являлись исследования гормонального фона, ультразвуковое исследование органов малого таза и гистологическое исследование эндометрия.

Диффузная форма аденомиоза наблюдалась у всех 50 (100%) пациенток. При ультразвуковом исследовании отмечалось увеличение передне-заднего размера до 5,6 см, у больных с аденомиозом I-II степени отмечалась зона повышенной эхогенности в миометрии, примыкающей к полости матки, а также анэхогенные включения диаметром 2-5 мм. Аденомиоз III степени распространения характеризовался увеличением передне-заднего размера матки в среднем до 6 см, наличием зон повышенной эхогенности во всей толще миометрия, появлением полос средней и низкой эхогенности в месте расположения патологического процесса. Гиперпластические процессы в эндометрии выявлены у 25 женщин с аденомиозом. Все пациентки с гиперплазией эндометрия отмечали нарушение менструальной функции в виде нерегулярных, обильных менструаций.

У 25 пациенток при ультразвуковом исследовании органов малого таза выявлялось утолщение эндометрия более 15 мм

При гистологическом исследовании, которое проводилось после диагностического выскабливания стенок полости матки, выявлялась железисто-кистозная гиперплазия эндометрия. У 7 из 25 пациенток гиперплазия эндометрия была рецидивирующая, несмотря на проведенное лечение.

Всем пациенткам данной группы проводилось исследование гормонального фона, где выявлен значительный дефицит прогестерона, увеличение гипофизарных гормонов и нарушено соотношение индекса ЛГ/ФСГ, повышено количество эстрадиола (табл. 7).

Таблица 7. Показатели гормонального статуса.

Показатели	Исходные данные
ФСГ, мМЕ/мл	19,74 ± 2,84
ЛГ, мМЕ/мл	6,84 ± 1,14
ЛГ/ФСГ	0,34 ± 0,04
Эстрадиол, нмоль/л	390 ± 50
Прогестерон, нмоль/л	2,08 ± 0,41

Глава 5. МЕТОДЫ И СРЕДСТВА БИОТЕРАПИИ, РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ.

5.1 Антипролиферативная биотерапия фоновых и предраковых заболеваний шейки матки.

Проблема воспалительных заболеваний гениталий (ВЗГ) всегда была в центре внимания акушеров гинекологов по следующим причинам:

- по частоте они занимают первое место в гинекологии;
- их последствия весьма разнообразны и включают различные нарушения менструальной и репродуктивной функций (бесплодие, невынашивание беременности, внематочная беременность), а также общие повреждения органов с вовлечением в патологию других органов и систем вплоть до инвалидизации;
- при их наличии всегда возникают внутриутробные инфекции или инфицирование плода с различными нарушениями его развития, вплоть до ВПР или гибели;
- постоянные изменения этиологических факторов, соотношений микро- и макроорганизмов приводит к трансформации клинического течения и лечения этой патологии;
- стремительный рост частоты воспалительных заболеваний, передаваемых половым путем, определил высокую инфицированность девочек и женщин молодого возраста.

ВЗГ в основном вызываются микробной флорой, в которой высока роль условно-патогенных микробов. Обычно микрофлора отличается полиморфизмом и ассоциацией, в которой определяется доминирующий возбудитель. Длительно существующие очаги хронической инфекции являются источником сенсibilизации организма и поддержания аллергии, аутоиммунных процессов, являясь предшественниками диспластических процессов. Дисплазии являются самой частой формой морфологического предрака шейки матки. В основе развития дисплазии лежит процесс гиперплазии клеток многослойного плоского эпителия с последующим нарушением их созревания и атипией. В норме обновление клеток шейки матки происходит в основном в одном или двух парабазальных слоях, а базальный слой служит в качестве резервного. Средняя

длительность клеточного цикла составляет около трех дней, но при стимуляции эстрогенами она может уменьшаться до 1,5 дней. В очагах интраэпителиальной неоплазии вплоть до 12-и часов, что соответствует высокой митотической активности, особенно в пределах изменений III степени.

Основным механизмом дисплазий является расстройство дифференцировки, который заключается в формировании структурной и функциональной специализации клетки. Клеточная дифференцировка определяется в основном генетической программой. Однако реализация этой программы в существенной мере зависит от сложных взаимодействий ядра и цитоплазмы, микроокружения клетки, влияния на нее биологически активных веществ и многих других факторов.

Учитывая выше изложенное, были использованы следующие методы этиологической и патогенетической биотерапии.

1. Гомеопатические микробные вакцины.

В связи с тем, что при заболеваниях шейки матки на первом месте стоят заболевания, связанные с инфицированностью ВПЧ-инфекциями и другими, в том числе передающимися половым путем, то терапия начиналась с противовоспалительных средств – гомеопатических микробных вакцин фирмы САНУМ. Применялись гомеопатические микробные вакцины Notakehl D5, Fortakehl D5, вводились подкожно по 1 мл в порядке чередования 1 раз в день в течение 2-х недель, исключая воскресенье. Затем в течение 4-х недель применялись Mucokehl D5, Nigersan D5, Sanuvis D5, Citrokehl D5 (схема 1).

Затем в течение 3-х месяцев сублингвальное применение препаратов по схеме 5 + 2 (схема 2).

Схема 1. Базовая схема парентерального применения вакцин

Первые 2 недели:							
Препараты	Дни недели						
	Пн	Вт	Ср	Чт	Пт	Сб	Вск
Notakehl D5, 1 мл, п.к. или в.м.	+	—	+	—	+	—	—
Fortakehl D5, 1 мл, п.к. или в.м.	—	+	—	+	—	+	—
Последующие не менее 4-х недель:							
Препараты	Дни недели						
	Пн	Вт	Ср	Чт	Пт	Сб	Вск
Sanuvis 2 мл в.м. + Mucokehl D5, 1мл, п.к. или в.м.	+	—	+	—	—	—	—
Citrokehl 2 мл в.м. + Nigersan D5, 1мл, п.к. или в.м.	—	+	—	+	—	—	—
Notakehl D5, 1 мл, п.к. или в.м.	—	—	—	—	+	—	—
Fortakehl D5, 1 мл, п.к. или в.м.	—	—	—	—	—	+	—

Схема 2. Базовая схема сублингвального применения вакцин.

1-я и 2-я недели:							
Препараты	Дни недели						
	Пн	Вт	Ср	Чт	Пт	Сб	Вск
Notakehl D5, 6-8 капель	Утро	Утро	Утро	Утро	Утро	Утро	Утро
Fortakehl D5, 6-8 капель	Вечер	Вечер	Вечер	Вечер	Вечер	Вечер	Вечер
Последующие 4 недели:							
Препараты	Дни недели						
	Пн	Вт	Ср	Чт	Пт	Сб	Вск
Mucokehl D5, 6-8 капель	Утро	Утро	Утро	Утро	Утро	—	—
Nigersan D5, 6-8 капель	Вечер	Вечер	Вечер	Вечер	Вечер	—	—
Notakehl D5, 6-8 капель	—	—	—	—	—	Утро	Утро
Fortakehl D5, 6-8 капель	—	—	—	—	—	Вечер	Вече р

Основной механизм реализации антибактериального и противогрибкового иммунитета таких вакцин заключается в активации Т-киллеров и фагоцитоза, которые осуществляют антителозависимый лизис грибов и бактерий. Гомеопатические вакцины из бактерий и грибов, паразитирующих на слизистых влагалища, активируют местные иммунные реакции, повышают на слизистых концентрацию секреторного иммуноглобулина Ig A, содержание лизоцима, стимулируют фагоцитоз. Их механизм действия обусловлен стимуляцией защитных реакций слизистой оболочки влагалища:

- усиление фагоцитарной активности макрофагов;
- увеличение содержания в цервикальной слизи лизоцима;
- стимуляция и увеличение количества антителосинтезирующих лимфоцитов;
- повышение концентрации на слизистой оболочке секреторного IgA;
- замедление окислительного метаболизма полиморфноядерных лейкоцитов.

Наряду с вакцинным действием, для них (особенно, гаптенон) характерны антидотные (связывание микробных токсинов и их инактивация) и элиминационные эффекты, заключающиеся в выведении токсинов из организма, очистке организма от бактериальных, вирусных и грибковых токсинов, ликвидации зашлакованности и закисления тканей. Это - препараты этиологической и патогенетической вакцинотерапии.

2. Озонотерапия.

Применялись следующие виды озонотерапии: орошения влагалища озонированным раствором из расчета 4 мг на литр, в количестве 500 мл. Для озонирования использовался обычный физиологический раствор хлорида натрия, через который пропускалась озонкислородная смесь до создания в растворе концентрации озона от 2,5 до 4 мг/л. Также применялось внутривенное введение озонированного физиологического раствора из расчета 2,5 мг на литр в количестве 200 мл. Процедуры проводились ежедневно – всего 10 процедур.

Основные свойства озона – бактерицидное, фунгицидное, вируцидное, иммуномодулирующее, антигипоксическое, детоксикационное и др.

Озон способен окислять соединения, содержащие двойные связи, в частности, арахидоновую кислоту (20:4) и синтезируемые из нее простагландины - биологически активные вещества, участвующие в развитии и поддержании воспалительного процесса. Кроме того, озон уменьшает степень тканевой гипоксии и восстанавливает метаболические процессы в пораженных тканях в месте воспаления и корригирует рН и электролитный баланс. На этом основан противовоспалительный эффект. При многих патологических состояниях и особенно при наличии воспалительных процессов четко выражен обезболивающий эффект озона, обусловленный, по всей видимости, постепенным поступлением кислорода в область воспаления и окислением аллоген-медиаторов, образующихся в месте повреждения ткани и участвующих в передаче ноцицептивного сигнала в ЦНС. Этим объясняется купирование острой боли при воспалениях.

В купировании хронических болевых синдромов большая роль отводится восстановлению баланса между процессами перекисного окисления липидов и антиоксидантной системой защиты, а также активацией антиноцицептивных медиаторных систем. В результате снижается количество токсичных молекулярных продуктов перекисного окисления липидов (малонового диальдегида и оснований Шиффа) на клеточных мембранах, которые изменяют функцию мембрановстроенных ферментов, участвующих в синтезе АТФ и поддержании жизнедеятельности тканей и органов, что наблюдается при многих хронических заболеваниях, сопровождающихся болевыми проявлениями.

Долголетние изучения влияния озона на иммунный статус выявили его свойства индуцировать синтез цитокинов, каждый из которых выполняет определенную защитную функцию. Так, интерферон предупреждает проникновение вируса в хозяина, опухоль-некротизирующий фактор (TNF) способен лизировать злокачественно перерождающиеся клетки, интерлейкин-1 повышает температуру тела, усиливает синтез в печени С-реактивного белка, альфа-1-антитрипсина, важнейших антиоксидантов плазмы - трансферрина и церулоплазмينا. Помимо этого, интерлейкин-1 активизирует Т-лимфоциты-киллеры и Т-лимфоциты-хелперы. Т-h в ответ на воздействие интерлейкина-1 начинают синтезировать целую серию биологически активных веществ -

лимфокинов, вызывающих пролиферацию Т-лимфоцитов, превращение В-лимфоцитов в плазматические клетки с повышением синтеза иммуноглобулинов.

3. Фотодинамическая терапия.

Во время проведения сеансов ФДТ использовался аппарат для фотодинамической и квантовой терапии – «ЛАМИ» (ООО «Полироник», Россия) с длиной волны 635 нм и фотосенсибилизатор Радахлорин, выпускаемый в виде стерильного водного раствора для внутривенного введения, который вводился за 1,5 часа до активации в кубитальную вену и в виде 1% геля, который наносился в цервикальный канал и на поверхность шейки матки за 1,5 часа до активации. Гель удалялся перед активацией. ФДТ у пациенток с сохраненным менструальным циклом производилась в первую фазу (на 4–7-й день) менструального цикла. Без учета менструального цикла вмешательства производились у женщин на фоне аменореи. Вагинальная насадка вводилась во влагалище, время экспозиции 10 минут мощность 1,5 Вт в непрерывном режиме. На область живота и область крестца поочередно устанавливались цитолюминисцентные лампы, время экспозиции 20 минут, мощность 4 Вт. Количество процедур: 12.

Бактерицидное и бактериостатическое воздействие ФДТ на возбудителей инфекционных заболеваний осуществляется посредством генерации синглетного кислорода и перекисных радикалов фотосенсибилизаторами, с последующим развитием каскада фототоксических реакций, что способствует гибели и элиминации патогенных микробов, грибов и вирусов.

4. Антипролиферативная пептидотерапия.

Применялся препарат NeuDIL №.66, который относится к одним из немногих безопасных средств, обеспечивающих поддержание функций противоопухолевого иммунного надзора. Восстанавливая противоопухолевый иммунитет, данный препарат предотвращает малигнизацию предрака, что очень актуально для больных с дисплазией шейки матки. Препарат вводился парацервикально и интрацервикально под слизистую шейки матки по классической схеме с постепенным повышением концентрации 3 раза в неделю. На

курс 15 инъекций. Кроме того, препарат вводился подкожно в подвздошно-паховую и область крестца – в места проекции органов.

Из его фармакологических свойств наиболее значимы: антипролиферативное, антидегенеративное, иммуномодулирующее, общерегенеративное действие. В изолированном применении за счет активации синтеза цитокинов он угнетает синтез ДНК и белка опухолевых клеток. Кроме того, препарат стимулирует синтез интерферона, фагоцитоз, гуморальный иммунный ответ, лейкопоэз.

Следующий препарат, используемый при лечении патологии шейки матки – это NeyNormin Nr.65, применялся подкожно паравerteбрально на уровне L3–S5. Основной механизм действия препарата: восстановление процессов регенерации в органах и тканях ретикуло-эндотелиальной и иммунной систем, активация противовирусного иммунитета, восстановление функций центрального звена эндокринной системы (гипофиза) и синтеза его гормонов, выведение тканевых токсинов и метаболитов.

Для поддержания функций иммунной системы, которая играет важную роль в поддержании противоопухолевого иммунитета, применялись препараты вилочковой железы Neythymun Nr.29 f+k подкожно по биологически активным точкам. Т – лимфоциты могут прямо влиять на процессы клеточного роста и дифференцировку различных клеток.

5. Энзимотерапия.

Заместительная энзимотерапия: Дигест по 2 капсулы во время еды. Системная энзимотерапия: Протеаза по 1 капсуле 3 раза в день в промежутках между приемами пищи.

Дополнительно назначались: Пробиотик по 2 капсулы внутрь на ночь, а также ортомолекулярный препарат Фитопротекторен по 2 капсулы в день.

Изучение эффектов биотерапии при патологии шейки матки.

После курса лечения оценивался результат по данным ПЦР диагностики, бактериальному посеву из цервикального канала, микробиоценозу влагалища,

цитологическому исследованию и кольпоскопическим данным. Результаты ПЦР-диагностики приведены в таблицах 8 и 9.

Таблица 8. Результаты ПЦР-диагностики через 3 месяца лечения.

Результаты ПЦР исследования	До лечения			После лечения		
	Хр. цервицит (n=36)	CIN I – II (n=26)	CIN III (n=2)	Хр. цервицит (n=36)	CIN I – II (n=26)	CIN III (n=2)
хламидиоз	6	5	0	4 -33,33	4 -20,00	0
уреаплазмоз	31	22	1	5 -83,87	6 -72,73	0 -100
микоплазмоз	17	11	0	3 -82,35	1 -90,91	0
трихомониаз	4	7	0	0 -100	0 -100,00	0
генитальный герпес	19	23	0	0 -100	4 -82,61	0
кандидоз	16	11	0	3 -81,25	2 -81,82	0
гарднерелла	15	9	2	0 -100	0 -100,00	0 -100
ВПЧ высококанцерогенного типа	11	25	2	3 -72,73	8 -68,00	2 0,00

Из таблицы 8 виден высокий процент элиминации инфекционных агентов в течении 3 месяцев.

Таблица 9. Результаты ПЦР-диагностики через 6 месяцев лечения.

Результаты ПЦР исследования	До лечения			После лечения		
	Хр. цервицит (n=36)	CIN I – II (n=26)	CIN III (n=2)	Хр. цервицит (n=36)	CIN I – II (n=26)	CIN III (n=2)
хламидиоз	6	5	0	0 -100	1 -80	0
уреаплазмоз	31	22	1	0 -100	0 -100	0 -100
микоплазмоз	17	11	0	0 -100	0 -100	0
трихомониаз	4	7	0	0 -100	0 -100	0
генитальный герпес	19	23	0	0 -100	0 -100	0
кандидоз	16	11	0	3 -81,25	1 -90,91	0
гарднерелла	15	9	2	0 -100	0 -100	0 -100
ВПЧ высококанцерогенного типа	11	25	2	0 -100	0 -100	1 -50

На фоне проведенного комплекса биотерапии отмечаются значительные улучшения анализов ПЦР, к концу 6 месяца - почти полная элиминация бактерий грибов и вирусов (см. таб. 9).

Таблица 10. Результаты исследования биоценоза влагалища через 1,5 месяца биотерапии.

Характер микрофлоры влагалища	До лечения			После лечения		
	Хр. цервицит (n=36)	CIN I – II (n=26)	CIN III (n=2)	Хр. Цервицит (n=36)	CIN I – II (n=26)	CIN III (n=2)
Нормоценоз влагалища (доминирование лактобактерий, отсутствие грамотрицательной флоры, единичные лейкоциты, единичные эпителиальные клетки)	4	0	0	35 11,43	23 100	0
Бактериальный вагиноз (обильная грамположительная и грамотрицательная флора, палочковая и кокковая флора, наличие «ключевых» клеток)	21	9	2	0 -100	1 - 88,89	2 0,00
Неспецифический вагинит (большое количество лейкоцитов, макрофагов, эпителиальных клеток, выраженный фагоцитоз)	4	4	0	0 -100	0 - 100	0
Хронический бактериально-кандидозный вульвовагинит (большое количество лейкоцитов, макрофагов, эпителиальных клеток, большое количество псевдомицелия, обильная грамположительная и грамотрицательная флора, палочковая и кокковая флора)	7	13	0	1 -85,71	2 - 84,62	0

На фоне лечения отмечается восстановление микробиоценоза влагалища, через 3 месяца биоценоз влагалища восстановился у всех пациенток. Через 6 месяцев у пациенток с CIN III наблюдался нормоценоз.

Таблица 11. Результаты цитологического исследования при патологии шейки матки через 3 месяца лечения

	До лечения	До лечения	До лечения	После лечения	После лечения	После лечения
Результаты цитологического исследования	Хр. цервицит (n=36)	CIN I – II (n=26)	CIN III (n=2)	Хр. цервицит (n=36)	CIN I – II (n=26)	CIN III (n=2)
1-й класс – атипических клеток нет, нормальная цитологическая картина.	0	0	0	36 100	16 100	0 100
2-й класс – изменение морфологии клеточных элементов, обусловленное воспалительным процессом влагалища и/или шейки матки.	36	26	2	0 -100	10 -61,54	2 0
3-й класс – имеются единичные клетки с аномалиями цитоплазмы и ядер, окончательный диагноз установить не удастся, требуется повторение цитологического или гистологического исследования для изучения патологически измененной ткани или органа.	0	20	2	0 -100	0 - 100	0 -100
4-й класс – обнаруживаются отдельные клетки с явными признаками злокачественности: увеличение массы ядер, аномальная цитоплазма,	0	0	0	0	0	0

Таблица 12. Результаты бактериологического посева из канала при патологии шейки матки через 3 месяца лечения.

Результаты бак.посева	До лечения			После л	
	Хр. цервицит (n=36)	CIN I – II (n=26)	CIN III (n=2)	Хр. цервицит (n=36)	CIN (n=)
E Colli 10*5	12	9	0	0 -100	2 -3
E Colli 10*3 Enterococcus 10*3	5	3	0	0 -100	0
E Colli 10*3 Klebsiela 10*2 Pseudomonas aeruginosa 10*2	3	2	0	0 -100	0
E Colli 10*3 Pseudomonas aeruginosa 10*2	2	1	0	0 -100	0
Candida albicans 10*5	7	7	2	0 -100	1 -3
Посев роста не дал	9	6	0	36	23

Через 6 месяцев бактериологический посев роста не дал в Это значит, что в результате комплексной биотерапии с гомеопатических микробных вакцин, системной энзимотерапии, фототерапии происходит восстановление флоры в цервикальном канале.

5.2 Гормоновосстановительная и антипролиферативная пептидотерапия миомы матки и аденомиоза с явлениями гиперплазии эндометрия.

Миома матки – это доброкачественная опухоль, растущая из незрелых миоцитов сосудистой стенки матки.

Миоматозный узел повторяет строение одного из 3-х слоев миометрия, из которого он первоначально развивался. Это одно из самых частых заболеваний у женщин репродуктивного периода и составляет от 10 до 30%. Рост частоты миомы матки возникает после 30 лет. Средний возраст 32–33 года. Пик заболеваемости 35–45 лет. Причиной появления миом матки являются накопленные соматические, гинекологические и нейроэндокринные изменения. К факторам риска относят состояния, приводящие к изменению гормонального фона в организме и нарушению рецепции половых гормонов (отсутствие беременности к 30 годам, длительная неадекватная контрацепция, аборт, воспалительные заболевания, стрессы, солнечная инсоляция, образование кист, кистом яичника и др.).

Как показали многочисленные исследования, в ткани миомы по сравнению с неизмененным миометрием повышена локальная концентрация эстрогенов и их рецепторов, а также наблюдается более интенсивное связывание эстрогенов и замедление конверсии более активного эстрадиола в менее активный эстрон. Большая роль в патогенезе миомы матки отдается факторам роста. Среди множества факторов роста особенно важными представляются следующие: трансформирующий фактор роста – бета (TGF- β), основной фактор роста фибробластов (bFGF), эпидермальный фактор роста (EGF), инсулинподобный фактор роста (IGF) и некоторые другие. Особую роль придают участию этих факторов в процессах быстрого роста, а также в ангиогенезе и механизмах возникновения меноррагии при миоме матки.

В лечении миом матки преобладает хирургический метод. Консервативное лечение нередко позволяет затормозить рост опухоли, нормализовать гормональные нарушения, а в некоторых случаях приводит к регрессу опухоли.

Гиперпластические процессы в эндометрии имеют неодинаковую степень развития и иногда приобретают характер предракового заболевания. Предраковые гиперпластические процессы переходят в рак эндометрия у 10% больных, они

нередко персистируют, иногда подвергаются обратному развитию. Однако с учетом реальной угрозы перехода процесса в рак эндометрия необходимо своевременное лечение гиперпластических процессов.

Гиперплазия эндометрия чаще возникает на фоне ановуляции, для которой характерны монофазные циклы на фоне относительной или абсолютной гиперэстрогении. Гиперпластическим процессам сопутствуют и нередко играют определенную роль ожирение и гипергликемия. Эстрадиол играет ведущую роль в метаболизме клеток эндометрия, стимулирует их рост и митотическую активность. Прогестерон подавляет синтез рецепторов, связываясь с ними, а также стимулирует образование ферментов, превращающих эстрадиол в менее активный эстрон. Также большая роль отдается факторам роста. Установлено, что один из факторов роста – эпидермальный, связываясь со специфическими рецепторами, обуславливает синтез ДНК и митотическую активность эндометриальных клеток, т.е. их пролиферацию. ИПФР-1 также обнаружен в эндометрии и миометрии и тоже участвует в процессах роста клеток и их дифференцировке. Обнаружен фактор роста фибробластов, обладающий ангиогенной активностью и способствующий неоваскуляризации, т.е. росту новых капилляров не только в эндометрии, но и в опухолевой ткани.

В патогенезе эндометриоза определенную роль играют нейроэндокринные нарушения в системе гипоталамус-гипофиз-яичники. Отмечается частота развития эндометриоза на фоне высокого индекса перенесенных инфекционных заболеваний бактериальной и вирусной этиологии, расстройств менструальной функции в пубертатном периоде, осложненных родов и аборт, стрессовых ситуаций. Особое значение имеют инфекционные заболевания, перенесенные в детстве или пубертатном периоде, тормозящие становление системы гипоталамус – гипофиз – яичники, регулирующей развитие структур и физиологических функций репродуктивной системы. О роли иммунокомпетентных систем в патогенезе этого заболевания свидетельствуют перифокальные лимфоидные инфильтраты в очагах эндометриозидных гетеротопий. Установлено снижение активности Т-клеточного иммунитета, повышение активности В-лимфоцитарной системы с увеличением количества иммуноглобулинов G и A, появление аутоантител к ткани эндометриозидных очагов. Патологические роды и аборты, сопровождающиеся

воспалительными процессами, приводят к морфологической и метаболической дезорганизации эндометрия и прилегающих к нему зон миометрия, нарушению функциональных связей в системе матка – яичники и последующему расстройству созревания фолликула и процесса овуляции. В связи с этим в эндометрии часто возникают гиперпластические процессы.

Методы, средства и результаты биотерапии, полученные во 2-й группе.

Учитывая что в патогенезе развития гиперпластических процессов лежат хронические воспалительные заболевания, то терапию начинали с комплекса противовоспалительных препаратов - гомеопатических микробных вакцин фирмы САНУМ. Лечение проводили по классической схеме, как при заболеваниях шейки матки (описание в предыдущей главе).

Кроме этого применялась внутривенная озонотерапия в концентрации озона 2,5 мг/л в физиологическом растворе в количестве 200 мл на курс 10 инъекций.

Вторым этапом, учитывая изменения гормонального фона, где выявлен значительный дефицит прогестерона, увеличение гипофизарных гормонов и нарушено соотношение индекса ЛГ/ФСГ, повышено количество эстрадиола, проводилась пептидотерапия, направленная на восстановление эндокринной системы. С этой целью применялись препараты:

- центральных структур нервной системы NeyDIL Nr.12, Nr.36 (Diencephalon), NeyRhythmin Nr.51, Revitolan Nr.22, NeyTabs Pituitum, осуществляющих регуляцию деятельности центральных нейроэндокринных структур, нормализацию уровней ЛГРГ, ФСГ, ЛГ, восстановление синтеза гормона роста, гармонизирующих гормональный статус организма. Препараты применялись по толерогенной схеме, всего на курс 15 инъекций по биологически активным точкам 2 раза в неделю подкожно.

- органопрепараты жёлтого тела, NeyDIL Nr.21 (Corpus luteum), NeyDIL Nr.49 (Corpus luteum-Testes), NeyTabs Luteum, активирующих синтез гестагенов, обладающих антиэстрогенным действием. Данные препараты применялись с учетом менструального цикла при сохраненной менструальной функции с 16 по 25

день цикла по классической схеме подкожно по БАТ через день, 10 инъекций в цикле. Курс 3 месяца.

При этом следует подчеркнуть, что органопрепараты половых желёз не содержат гормоны. В их составе – только предшественники и индукторы синтеза гормонов и также другие пептиды, обеспечивающие функциональную активность гормональных желёз.

На этом же этапе применялись препараты, обладающие антипролиферативным действием NeyDIL №.66, который вводился парацервикально по классической схеме на курс 15 инъекций. Ортомолекулярный препарат Фитопротекторен по 1 капсуле в день в течение 3-х месяцев. Проводилась энзимотерапия препаратами фирмы ТЕС: Протеаза по 1 капсуле 3 раза в день в промежутках между приемами пищи, Дигест по 2 капсулы во время еды. Использовался Пробиотик (ТЕС) по 2 капсулы на ночь.

Фотодинамическая терапия проводилась следующим образом: за 1,5 часа до активации внутривенно вводился фотосенсибилизатор Радахлорин. Активация проводилась при помощи низкоинтенсивного лазерного облучения области крестца, надлобковой области в течение 20 минут и влагалища в течении 10 мин.

5.3. Комплексная омелотерапия пролиферативных заболеваний

На третьем этапе проводилась комплексная омелотерапия всем пациентам с пролиферативными заболеваниями шейки и тела матки.

Важной особенностью омелы белой является ее способность усиливать репарацию ДНК в моноклеарных клетках и стабилизировать ДНК. ДНК - протективные и ДНК-стабилизирующие свойства омелы белой, по всей видимости, являются ведущими в обеспечении защиты нормальных клеток от злокачественного перерождения.

Хеликсор М по классической схеме в пахово-подвздошную область и парацервикально. Схема подкожного инъекционирования (3 раза в неделю) Helixor M следующая:

3 инъекции по 0,01 мг,

3 инъекции по 0,1 мг,

3 инъекции по 1 мг,
 3 инъекции по 5 мг,
 3 инъекции по 10 мг,
 2 инъекции по 20 мг,
 3 инъекции по 30 мг,
 затем в течение 14 дней – перерыв.

Далее постоянное повторение следующего цикла:

2 инъекции по 10 мг,
 2 инъекции по 20 мг,
 3 инъекции по 30 мг,
 2 инъекции по 10 мг,
 2 инъекции по 20 мг,

Терапия проводилась непрерывно в течение полугода с перерывом в 2-3 месяца. Последующие циклы оملотерапии длительностью по 2 месяца проводились непрерывно с терапевтическими паузами до 4-х недель.

Результаты оценивались через 3, 6 и 12 месяцев на основании клинических изменений, гормонального статуса, ультразвукового исследования, гистологического исследования.

Результаты гормонального статуса приведены в таблице 13.

Таблица 13. Динамика гормонального статуса.

Показатели	Исходные данные	После 3 мес. лечения
ФСГ, мМЕ/мл	19,74 ± 2,84	11,20 ± 2,87*
ЛГ, мМЕ/мл	6,84 ± 1,14	11,40 ± 2,56*
ЛГ/ФСГ	0,34 ± 0,04	1,01 ± 0,04*
Эстрадиол, нмоль/л	390 ± 50	298 ± 40
Прогестерон, нмоль/л	2,08 ± 0,41	7,48 ± 0,38*

По данным гормонального статуса отмечается снижение эстрадиола, увеличение прогестерона, нормализуется соотношение ЛГ/ФСГ. Клинически отмечается нормализация менструального цикла, уменьшение болевого синдрома, повышение настроения, работоспособности, отсутствие диспарии. У 7 пациенток после окончания курса лечения наступила беременность.

По данным ультразвукового исследования отмечалась нормализация эхо-структуры миометрия, м-эхо соответствовало фазе цикла, отмечалось уменьшение узлов, стабилизация процесса, улучшалась структура яичников при поликистозе.

Гистологическое исследование после взятия биопсии эндометрия пайпелем, которое проводилось накануне менструации во всех случаях показало соответствие состояния эндометрия фазе менструального цикла.

Таблица 14. Результаты терапии миом матки.

Данные УЗИ	До лечения		Через 6 месяцев лечения	
	Миома матки + гиперплазия эндометрия (n-46)	Аденомиоз + гиперплазия эндометрия (n-50)	Миома матки + гиперплазия эндометрия (n-46)	Аденомиоз + гиперплазия эндометрия(n-50)
Толщина эндометрия, мм	13,9 ± 2,2	14,2 ± 2,2	5,9 ± 1,3 -57,55	6,2 ± 1,4 -56,34
Размеры тела матки, мм	62,8 ± 4,1	57,7 ± 3,7	57,7 ± 3,7 -8,12	55,2 ± 3,6 -4,33
Объем яичников, мм ³	10,8 ± 1,2	10,6 ± 1,1	6,9 ± 1,0 -36,11	6,8 ± 1,0 -35,85
Размеры узлов в диаметре:				
-малые узлы 0,5 – 10,0	8,0		5,0 -37,50	
-средние узлы 10,0 - 20,0	13,0		9,0 -30,77	
-большие узлы 20,0 - 30,0	28,0		26,0 -7,14	

Из таблицы 14 видно, что при миомах матки при данной терапии лучшие результаты получены при малых и средних узлах, поэтому чем раньше начата терапия, тем она эффективнее. При УЗИ отмечается, что структура миометрия при аденомиозе стала более однородной у 15 человек из 50.

Из таблицы 15 видно, что почти все симптомы значительно снизились после 6 месяцев лечения. Это является еще одним доказательством высокой эффективности комплексной биотерапии в лечении пролиферативных заболеваний матки.

Таблица 15. Динамика симптомов при лечении миом матки.

Симптомы	До лечения			Через 6 мес. лечения		
	ГЭ (n=75)	Миома матки (n=46)	Эндометриоз (n=50)	ГЭ (n=75)	Миома матки (n=46)	Эндометриоз (n=50)
Меноррагии	70	26	25	12	7	5
Мажущие кровяные выделения до, после и между менструациями	51	9	41	3	2	11
Болевой синдром	-	6	46	-	1	7
Мастодиния	35	7	35	9	2	7
Диспареуния	-	6	21	-	2	3
Анемия	67	31	13	7	21	4
Бесплодие	25	11	26	15	5	21
Без симптомов	5	15	4	60	25	29

ВЫВОДЫ

1. Разработанный биотерапевтический комплекс, состоящий из гомеопатической микробной вакцинотерапии, фотодинамической терапии, озонотерапии, пептидотерапии, системной энзимотерапии, омелотерапии, оказывает выраженное противовоспалительное, гормоновосстановительное, регенераторное и антипролиферативное действие на ткани матки, что обосновывает его применение при пролиферативных заболеваниях шейки матки и тела матки.

2. Комплексное применение регуляторной пептидотерапии оказывает нормализующее воздействие на функции гипоталамуса, гипофиза и яичников, восстанавливая гормональный фон, а также способствует снижению эстрадиола, повышению прогестерона, нормализации гормонов гипофиза у пациенток с нарушениями гормонального статуса. Не являясь гормонами, пептидные препараты эндокринных желёз не вызывают побочных эффектов со стороны печени и сосудов, а способствуют восстановлению их функций.

3. При применении системной энзимотерапии, гомеопатической вакцинотерапии, фотодинамической терапии, озонотерапии достоверно снижается количество патогенной микрофлоры, восстанавливается лактобациллярная флора и через 3 месяца происходит полное восстановление микробиоценоза влагалища у пациенток с пролиферативной патологией шейки матки.

4. Комплексное использование омелотерапии, пептидотерапии, фотодинамической терапии подавляет пролиферативные процессы в патологических тканях матки, активирует регенерацию здорового эпителия при патологии шейки матки, ликвидирует явления дисплазии, вызывает регресс опухолевых образований матки, способствует исчезновению проявлений заболевания. При патологии шейки матки к концу курса лечения происходит полная эпителизация эктопии. Улучшается качество жизни пациенток, появляется возможность отказа от хирургического метода лечения.

5. При применении биотерапевтического комплекса на основе гомеопатической микробной вакцинотерапии, фотодинамической терапии, озонотерапии, пептидотерапии, системной энзимотерапии и омелотерапии

происходит полная элиминация вируса папилломы человека у пациенток с пролиферативной патологией шейки матки.

6. Разработанная схема использования гомеопатических микробных вакцин, омелотерапии, фотодинамической терапии, системной энзимотерапии, озонотерапии направлена на ликвидацию этиологических и патогенетических факторов развития пролиферативных заболеваний матки. При применении такой биотерапии не установлено побочных эффектов и осложнений.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Эффективность методов биотерапии при пролиферативной патологии матки необходимо оценивать с помощью данных кольпоскопии, анализа мазка на цитологическое исследование, гормонального статуса, ультразвуковых методов исследования.

2. Эффективная санация очагов хронического воспаления в цервикальном канале возможна за счет применения гомеопатических микробных вакцин, озонотерапии, фотодинамической терапии.

3. Применение пептидотерапии и системной энзимотерапии способствует нормализации гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы, восстанавливая гормональный статус.

4. Применение пептидотерапии, омелотерапии, фотодинамической терапии снижает риск малигнизации, оказывает антипролиферативное действие.

5. Биотерапевтический комплекс, состоящий из фотодинамической терапии, омелотерапии, системной энзимотерапии, озонотерапии, пептидотерапии позволяет отказаться от хирургических методов лечения, приводящих к инвалидизации пациенток.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Агеенко А.И. Новая диагностика рака: теория, диагностика, лечение, реабилитация. М.: Медицина XXI. 2004. 408 с.
2. Адамян Л.В. Эндометриозы: Руководство для врачей / Под ред. Л.В.Адамян, В.И.Кулакова — М.: Медицина, 1998. - 320 с.
3. Айламазян Э.К. Клиническая эффективность ципротерона ацетата при лечении больных с синдромом поликистозных яичников // Вестн. Рос. ассоциация акуш.-гинеколог. - 2000. - №1. - С. 76-79.
4. Андреева СВ. Климактерический синдром // Клиническая фармакология и терапия. - 1995. - №3. - С. 80-86.
5. Балаболкин М.И. Эндокринология. М.: Медицина. 1989. 415 с.
6. Балаболкин М.И., Марова Е.И. и др. Болезни органов эндокринной системы: Руководство для врачей.// Ред. Дедов И.И. М.: Медицина, 2000. 568 с.
7. Барановский А.Ю., Ворохобина Н.В. и др. Ожирение. Клинические очерки. СПб: Диалект. 2007. 239 с.
8. Безнощенко Г.Б. Неоперативная гинекология: Руководство для врачей. — М.: Медицинская книга, 2001. — 391 с.
9. Белозеров Е.С., Буланьков Ю.И., Митин Ю.А. Болезни иммунной системы. Элиста: АПП «Джангар». 2005. 265 с.
10. Беляков Н.А., Сеидова Г.Б., Чубриева С.Ю., Глухов Н.В. Метаболический синдром у женщин. СПб.: Издательский дом СПбМАПО. 2005. 439 с.
11. Бессесен Д.Г., Кушнер Р. Избыточный вес и ожирение. М. Бином. 2006. 237 с.
12. Биологические методы лечения онкологических заболеваний = Biologic therapy of cancer: пер. с англ. Певницкого Л. А., Косаренкова В. А., Горлиной Т. Г., Гаспарьяна А. В., Татарченко В. Е./ Ред. Т. ДеВит, Сэмюэль Хеллман, А. Стивен Розенберг. -2 - е изд. - М.: Медицина. 2002. 918 с.
13. Блобель Г. - Нобелевский лауреат 1999 года в области физиологии и медицины. // Медицинская картотека. 1999. 10. 11-14. www.medi.ru.
14. Бохман Я.В. Злокачественные опухоли вульвы / Под ред. Я.В.Бохмана, М.А.Койро, Ю.Таджибаева. — Ташкент: Медицина, 1986.
15. Бохман Я.В. Полинеоплазии органов репродуктивной системы / Под ред. Я.В.Бохмана, Е.П.Рыбина. - СПб.: Нева-Люкс, 2001. - 240 с.
16. Бохман Я.В. Руководство по онкогинекологии. - СПб.: Фолиант, 2002.
17. Бутрова С.А. Метаболический синдром: патогенез, клиника, диагностика, подходы к лечению.// РМЖ. 2001. № 2. С.56-60.
18. Василевская Л.Н. Кольпоскопия. — М.: Медицина, 1986.
19. Вильям М.Кэттайл, Рональд А.Арки. Патифизиология эндокринной системы. М.: Бином. 2001. 335 с
20. Вихляева Е.М. Опыт применения даназола у больных с сочетанной патологией эндо- и миометрия //Акуш. и гинеколог. — 1995 - №1. — С. 41—44.
21. Вихляева Е.М. Постменопаузальный синдром и стратегия заместительной терапии // Акуш. и гинеколог. - 1999 - №5. - С. 51-56.
22. Гинекология / Под ред. Л.Н.Василевской, В.И.Грищенко, Н.А.Щербиной, В.П.Юровской. - Ростов н/Д: Феникс, 2002. - 570 с.
23. Гуло Е.И. Роль диагностической лапароскопии в лечении больных опухолями яичников // Журн. акуш. и женских болезней. — 2001. — №3. — С. 57—60.

24. Гуркин Ю.А. Гинекология подростков: Руководство для врачей. — СПб.: Фолиант, 1998. - 560 с.
25. Дедов И.И. (ред.). Болезни органов эндокринной системы. М.: Медицина. 2000. 568 с.
26. Дильман В.М. Эндокринологическая онкология. Л.: Медицина. 1983. 187 с.
27. Долгих В.Т. Основы иммунопатологии. М. Медицинская книга. 2003. 226 с.
28. Евсеев А.А. Современные принципы диагностики и лечения острых воспалительных заболеваний // Акуш. и гин. - 2003. - №2. — С. 32—36.
29. Кассин В.Ю., Николаев М.П., Житков И.Л., Сибрина Е.В. Экспериментально-клиническое изучение противовоспалительного эффекта НайНормина Н. // Ревитализация. 2005. №1. 51-56.
30. Кира Е.Ф. Прожестожель в терапии предменструального синдрома // Журн. акушерства и женских болезней. - 2000. - №3. — С. 59-52.
31. Комплексная лучевая и цитологическая диагностика злокачественных опухолей женских половых органов: Пособие для врачей / Под ред. А.Г.Веснина, В.И.Новика, И.Е.Мешковой, Л.А.Красильниковой. — СПб.: Б.и, 1999.
32. Коротяев А.И., Бабичев С.А. Медицинская микробиология, иммунология и вирусология. СПб: СпецЛит. 1998. 592 с.
33. Коханевич Е.В. Кольпоцервикоскопия: Атлас / Под ред. Е.В.Коханевич, К.П.Ганиной, В.В.Суменко. - Киев: Выща школа, 1997.
34. Кулаков В.И., Адамян Л.В. //Тезисы трудов конгресса «Эндоскопия в диагностике и лечении патологии матки». - 1997.
35. Куликова В.В. Дисфункции щитовидной железы у пожилых: руководство для врачей. М., 2007. 108 с.
36. Лапароскопия в гинекологии / Под ред. Г.М.Савельевой, И.В.Федорова. -М.: Медицина, 1997.
37. Левин Ю.М. Патофизиология лимфатической системы.// Фролов В.А., Дроздова Г.А., Казанская Т.А., Билибин Д.П., Демуров Е.А. Патологическая физиология. М.: Высшее образование и наука. 2002. С. 482-498.
38. Малевич КМ. Лечение и реабилитация при гинекологических заболеваниях / Под ред. К.И.Малевича, П.С.Русакевича. — Минск: Высшая школа, 1994. 542 с.
39. Манухин И.Б. Клинические лекции по гинекологической эндокринологии / Под ред. И.Б.Манухина, Л.Г.Тумиловича, М.А.Геворкяна. - М.: МИА, 2003.
40. Мельниченко Т.А. Медицинская лабораторная диагностика. Программы и алгоритмы / Под ред.А.П.Карпищенко. - СПб.: Интермедика, 2001
41. НайЛинг (NeyLing Nr.66 oral). Энциклопедия клинической онкологии. М.: РЛС. 2004. С.1158.
42. Новикова Е.Г. Диагностика предраковых заболеваний и начальных форм рака шейки матки // Заболевания шейки матки, влагалища и вульвы (клинические лекции). - М.: МЕДпресс, 1999.
43. Орджоникидзе Н.В. Генитальный герпес (этиология, патогенез, клиника, диагностика, планирование беременности) // Акуш. и гин. — 2001. — №3. — С. 61-63.
44. Основные методы исследования и оперативные вмешательства в гинекологии: учебное пособие / Под ред. Т.Н.Колгушкина, Р.Л.Коршикова, О.А.Пересада и др. — Минск: Высшая школа, 1999.
45. Особенности течения климактерического периода у женщин с заболеваниями эндокринной системы // Журн. акуш. и женских болезней. - 1999.-№1.-С. 101-107.

46. Перова Н.В., Метельская В.А., Оганов Р.Г. Метаболический синдром: патогенетические связи и направления коррекции// Кардиология. 2001. № 3. С. 4-9.
47. Попиль И.И. Эндоскопия в гинекологии / Под ред. И.И.Попиля, Н.В.Томича, А.М.Созанского. - М., 1999.
48. Прилепская В.Н. Кольпоскопия / Под ред. В.Н.Прилепской, С.И.Роговской, Е.А.Межевитиновой. - М.: Медицина, 1997.
49. Прилепская В.Н. Фоновые заболевания шейки матки: патогенез, диагностика, лечение // Акуш. и гин. - 1990. - №6. - С. 12-15.
50. Пшеничникова Т.Я., Земм К., Кузнецова ТВ., Волков Н.П. Практическое руководство по оперативной лапароскопии в гинекологии. - Висбаден, 1991.
51. Рансбергер К., Ной С. Энзимы – ключ к здоровью и долголетию. СПб: Питер Ком. 1999. 192 с.
52. Ролик И.С. Аутоиммунная патология и фетальные органопрепараты.// Натуротерапия и гомеопатия. 2003. №1. С. 18-20.
53. Ролик И.С. Органопрепараты в иммунореабилитации онкологических больных В кн.: Фетальные органопрепараты: клиническое применение. Руководство для врачей. М.: РегБиоМед. 2003. С. 467-506.
54. Ролик И.С. Основы клинической фармакологии пептидных препаратов. Руководство для врачей. М.: РегБиоМед. 2004. 336 с.
55. Ролик И.С. Современные пептидные препараты – основа гомеопатических средств животного происхождения.// Фролов В.А., Дроздова Г.А., Казанская Т.А., Билибин Д.П., Демуров Е.А. Патологическая физиология. М.: Высшее образование и наука. 2002. С. 677-679.
56. Ролик И.С. Фетальные органопрепараты: клиническое применение. Руководство для врачей. М.: РегБиоМед. 2003. 736 с.
57. Ролик И.С. Хронические заболевания внутренних органов как инфекционно-токсические процессы. Место вакцинотерапии САНУМ. По материалам научного открытия «Закономерность развития хронических заболеваний органов и систем человека». //Эндобионт. 2008. 2. 3-9.
58. Ролик И.С., Горбунов А.Э., Гущин А.Ю. САНУМ–препараты: фармакологический справочник. М.: Натурвита. 2008. 116 с.
59. Ролик И.С., Савельева О.Г., Симонишвили М.О. и др. Профилактика рака и малигнизации предрака (с.377-382). В кн.: Органопрепараты в эстетической медицине: красота, ревитализация, профилактика старения. Глава: /Под ред. И.С. Ролика. Москва: РегБиоМед. 2006. 496 с.
60. Ролик И.С., Симонишвили М.О., Толкачёв И.Б. и др. Омелотерапия: комплексное клиническое применение. Руководство для практикующих врачей./ Под общ. ред. И.С. Ролика. Москва: НОЦ НАТУРВИТА. 2005. 448 с.
61. Руководство по эндокринной гинекологии / Под ред. Е.М.Вихляевой. - М.: МИА, 2002.
62. Савельева Г.М. Гистероскопия / Под ред. И.В.Федорова. - М.: Медицина, 1999.
63. Сидоров П.И., Ишекова Н.И., Соловьев А.Г. Коррекция избыточной массы тела. М.: МЕДпресс-информ. 2004. – 143 с.
64. Сметник В.П. Альтернатива заместительной гормонотерапии: фитогормоны и фитоэстрогены.// Климактерий. 2001. 2. 5-10.
65. Смирнова Н.С. Системная энзимотерапия: опыт применения в косметологии и дерматологии // Les nouvelle esthetiques - НУВЕЛЬ ЭСТЕТИК. 2006. 1. 10-16.

66. ТЕС: Ферментные комплексы растительного и микробного происхождения. М.: НОЦ НАТУРВИТА. 2005. 18 с.
67. Чикилева И.О., Халтурина Е.О., Киселевский М.В. Цитотоксические лимфоциты в системе противоопухолевого иммунитета. В сб.: Материалы VI Международного научно-практического конгресса «Человек в экстремальных условиях: человеческий фактор и профессиональное здоровье» 13-17 октября 2008 г. М., 2008. С.274.
68. Barop H. Taschenatlas der Neuraltherapie nach Huneke. Stuttgart: Hippokrates. 2001. 217 S.
69. Die Therapie mit Nosoden in der Praxis. Baden Baden: Biologische Heilmittel Heel GmbH. 1989. 114 S.
70. Fenzi G.F., Bartalena L, Lombardi A. Thyroid Autoimmunity and Endemic Goiter // *Endocr. Exp.* 1986.Vol.20. N.1. 49-56.
71. Fuller D. The Healing Power of Enzymes. New York: Forbes Publishing Co. 1998. Gardner M.L.G., Steffens K.-J. Absorption of Orally Administered Enzymes eds. Berlin: Springer-Verlag. 1995.
72. Gofrit O.N., Lebensart P.D., Pikarsky A. et. al. High-resolution ultrasonography: highly sensitive, specific technique for preoperative localization of parathyroid adenoma in absence of multinodular thyroid disease. *World J. Surgery*, 1997, 21: 287-291.
73. Gooding G.A.W. Sonography of the thyroid and parathyroid. *Radiologic clinics of North America* 1993; 31: 5: 967-989.
74. Hayflick L. Молекулы и клетки. Вып. 7. М.: Мир, 1982. С. 134-148.
75. Hayflick L. Молекулы и клетки. Вып. 7. М.: Мир, 1982. С. 134-148.
76. Heidl R. Statistische Auswertung einer Anwendungsbeobachtung mit NOTAKEHL. // *SANUM-Post.* 2001. 56. 3. 20-26.
77. Heidl R. Statistische Auswertung einer Anwendungsbeobachtung mit FORTAKEHL. // *SANUM-Post.* 2002. 61. 4. 5-11.
78. Heidl R. Statistische Auswertung einer Anwendungsbeobachtung mit der Präparateserie MUCOKEHL. // *SANUM-Post.* 2003. 65. 4. 21-28.
79. Heine H. Lehrbuch der biologischen Medizin. Stuttgart: Hippokrates-V.1991.186 S.
80. Holm H.H., Skjoldbye B. Interventional ultrasound. *Ultrasound Med. and Biol.*, 1996, 22 (7): 773-789.
81. Klentze M. Hormone und Altern. // *Beauty&Aesthetic.* 2004.1.124-127.
82. Krebs H. Praxis der SANUM-Therapie. Hoya: Semmelweis-Verlag. 2000. 271 S.
83. Lagalla R., Caruso G., Romano M. et. al. Eco-color-Doppler nella patologia tiroidea. *Radiol. Med. Torino*, 1993, 85 (5 Suppl. 1): 109-13.
84. Luther P., Becker H. Die Mistel. Springer-Verlag.1987.
85. Niehans P. Die Zellulartherapie (Lehrbuch). München: Urban-Schwarzenberg. 1957. 194 S.
86. Okour K.I. Заболевания щитовидной железы - сравнение ультразвукового и других методов исследования. *Sonoace International*, 1999, 5: 51-59.
87. Peter H. Revitalisierung und Resistenzsteigerung gegen Infekte und Tumoren durch die Zytoplasmatische Therapie // *Die Heilkunst.* 1982. Heft 12. 95.1-4.
88. Reichel M., Franke L., Konrad R.M. Pilotstudie zum Einfluss von NeyTumorin-Sol auf Immunparameter von Karzinompatienten. *Naturheilpraxis mit Naturmedizin.* 1998. 5. 805-808.
89. Schmid F. Cell Therapy: A dimension of medicine. Thoune/Switzerland: Ott Publishers. 1983. 417 S.

90. Schmid F. Cell Therapy: A dimension of medicine. Thoune/Switzerland: Ott Publishers. 1983. 417 S.
91. Schneider P. Prof. Enderleins Forschung aus heutiger Sicht. // SANUM-Post. 2001. 56. 3. 2-11.
92. Schneider P. SANUKEHL-Präparate zur Ausleitung zellwandfreier Bakterienformen. // SANUM-Post. 2001. 54. 1. 2-6.
93. Seeger H. Mucokohl – Therapieerfolg auch bei äußerlicher Anwendung. // SANUM-Post. 2002. 59. 2. S.7.
94. Seifert J. Biomolekulare Therapien verdienen den Nobelpreis: Organspezifität von Proteinen - der Weg vom Organotropismus zum Nobelpreis 1999. // Der Kassenarzt. 2000. 47. 5-7.
95. Takashima S., Fukuda H., Nomura N. et. al. Thyroid nodules: reevaluation with ultrasound// J. Clin. Ultrasound. 1995. 23(3). 179-84.
96. Therapie mit intermediären Katalysatoren. Baden Baden: Biologische Heilmittel Heel GmbH. 1992. 95 S.
97. Theurer K.E. Erzeugnisse fuer invasalen Applikation von wasserloeslichen bzw. Emulgierten antigenen Organextrakten. EP № 82 100 130.2 от 06.01.1982.
98. Theurer K.E. Herstellung von biologischen Arzneimitteln gegen maligne Tumoren und Blutkrankheiten aus Zell- bzw. Gewebekulturen. DE № 2 600 442 от 08.01.1976.
99. Theurer K.E. Innovative Biotherapie: Fortschritte d. Zell-, Molekular- u. Immunobiologie. Stuttgart: Hippokrates-Verlag. 1987. 304 S.
100. Theurer K.E. Innovative Biotherapie: Fortschritte d. Zell-, Molekular- u. Immunobiologie. Stuttgart: Hippokrates-Verlag. 1987. 304 S.
101. Theurer K.E. Patent BRD: DP 26505502. Herstellung und therapeutische Verwendung von Liposomen und Membranen mit Zelltropismus. 04.11.76. In: Theurer K.E. Innovative Biotherapie: Fortschritte d. Zell-, Molekular- u. Immunobiologie. Stuttgart: Hippokrates-Verlag. 1987. 171-173.
102. Voll R. Nosoden Anwendung in Diagnostik und Therapie. Uelzen: ML-V., 1977. 60 S.
103. Weiss R.F. Lehrbuch der Phytotherapie. Stuttgart: Hippokrates Verlag, 1985.
104. Werthmann K. Die IV Stufen Therapie in der Isopathie: ebi-Verlag. 2003. 96 S.
105. Werthmann K. Rezeptierbuch der SANUM-Therapie. Semmelweis-Verlag. 3.Auflage. 2002. 108 S.
106. Wrba H., Kleine M.-W., Miehle K. et al. Systemische Enzymtherapie. Muenchen: MMW Medizin Verlag. 1996. 234 S.
107. Yokozawa T., Miyauchi A, Kuma K., Sugawara M. Accurate and Simple Method of Diagnosing Thyroid Nodules by Modified Technique of Ultrasound-guided fine-needle Aspiration Biopsy. Thyroid, 1995, 5, (2): 141-145.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

CIN - цервикальная интраэпителиальная неоплазия

БАТ - биологически активные точки

ВЗГ – воспалительные заболевания гениталий

ВПЧ - вирус папилломы человека

ГЭ - гиперплазия эндометрия

ЗППП - заболевания передающиеся половым путем

ИППП - инфекция передающаяся половым путем

ИПФР – 1 - инсулинподобный фактор -1

ЛГ - лютеинизирующий гормон

ЛГРГ - гормон гипоталамуса, стимулирующий синтез ЛГ.

ПВИ - папиллома вирусная инфекция

ПЦР - полимеразная цепная реакция

ФД - флуорисцентная диагностика

ФДТ - фотодинамическая терапия

ФСГ - фолликулостимулирующий гормон