© Коллектив авторов, 2022
DOI: https: //dx.doi.org/10.18565/pharmateca.2022.6.00-00

Восстановление репродуктивной функции у пациенток с маточной формой бесплодия, обусловленной хроническим эндометритом

Г.Б. Дикке[1], А.А. Суханов[2], И.И. Кукарская[2, 3], В.В. Остроменский[1]
[1] *Академия медицинского образования им. Ф.И. Иноземцева, Санкт-Петербург, Россия*
[2] *Перинатальный центр Тюменской области, Тюмень, Россия*
[3] *Тюменский государственный медицинский университет Минздрава России, Тюмень, Россия*

Restoration of reproductive function in patients with uterine infertility due to chronic endometritis

G.B. Dikke[1], A.A. Sukhanov[2], I.I. Kukarskaya[2, 3], V.V. Ostromensky[1]
[1] *Academy of Medical Education n.a. F.I. Inozemtsev, St. Petersburg, Russia*
[2] *Perinatal Center of the Tyumen region, Tyumen, Russia*
[3] *Tyumen State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Tyumen, Russia*

Обоснование. *Распространенность хронического эндометрита (ХЭ) в популяции регистрируется на уровне от 14,1 до 24,4%, но значительно выше у пациенток с нарушением репродуктивной функции. ХЭ сопровождается повышенной продукцией цитокинов и хемокинов на локальном уровне, нормализация секреции которых может способствовать восстановлению рецептивности эндометрия у бесплодных пациенток.*

Цель исследования: *оценить эффективность локальной иммунотерапии с использованием комплекса экзогенных природных цитокинов у пациенток с бесплодием, вызванным ХЭ, по данным катамнеза.*

Методы. *Проведено проспективное рандомизированное клиническое исследование. Обследованы 76 женщин с ХЭ (подтвержден гистологически) и бесплодием, которым проведена этиотропная антибактериальная терапия. Далее в I группе (n=36) применяли препарат Суперлимф 25 ЕД вагинально ежедневно 20 дней, во II (n=40) – наблюдение. Катамнез пациенток, прошедших лечение, оценивали в течение 12 месяцев наблюдения. Данные были доступны для 30 пациенток группы I и для 24 – группы II, у которых беременность наступила в течение указанного периода. Использовали данные, содержавшиеся в истории родов, истории развития новорожденных, и личные интервью.*

Результаты. *Лечение с использованием препарата Суперлимф обладает высокой клинической эффективностью и наступлением беременности у 83,3% пациенток в течение 12 месяцев наблюдения против 60% у пациенток, получавших только антибактериальную терапию, и улучшением исходов беременностей – снижением частоты преждевременных родов в 2 раза (60 против 29% соответственно; p=0,02) и самопроизвольных выкидышей в 2,5 раза (17 против 42% в ранние сроки и 7 против 13% – в поздние соответственно; p=0,04). Не отмечено влияния препарата на течение беременности и состояние новорожденных.*

Заключение. *Использование препарата Суперлимф, модулирующего активность цитокинов, повышает резистентность организма и позволяет улучшать результаты лечения пациенток с бесплодием при ХЭ вирусно-бактериальной природы.*

Ключевые слова: *бесплодие, иммунитет, суперлимф, хронический эндометрит, цитокины*

Для цитирования: *Дикке Г.Б., Суханов А.А., Кукарская И.И., Остроменский В.В. Восстановление репродуктивной функции у пациенток с маточной формой бесплодия, обусловленной хроническим эндометритом. Фарматека. 2022;29(6): . doi: 10.18565/pharmateca.2022.6.00-00*

Background. *The prevalence of chronic endometritis (CE) in the population is recorded at the level of 14.1 to 24.4% but is significantly higher in patients with impaired reproductive function. CE is accompanied by increased production of cytokines and chemokines at the local level, the normalization of the secretion of which can contribute to the restoration of endometrial receptivity in infertile patients.*

Objective. *Evaluation of the effectiveness of local immunotherapy using a complex of exogenous natural cytokines in patients with infertility caused by CE, according to follow-up data.*

Methods. *A prospective randomized clinical trial was carried out. 76 women with CE (confirmed histologically) and infertility who underwent causal antibiotic therapy were examined. Further, group I (n=36) received Superlymph 25 IU vaginally daily for 20 days; group II (n=40) – no additional treatments. Treated patients were followed-up for 12 months. Data were available for 30 patients in group I and 24 in group II who became pregnant during this period. The data of history of childbirth, developmental histories of newborns and personal interviews were used.*

Results. *Treatment with Superlymph had high clinical efficacy and the onset of pregnancy in 83.3% of patients within 12 months of follow-up versus 60% in patients who received only antibiotic therapy, and improved pregnancy outcomes – a 2-fold reduction in the frequency of preterm birth (60 versus 29 %, respectively; P=0.02) and spontaneous miscarriages by 2.5 times (17 vs. 42% at the early stages and 7 vs. 13% at the late ones, respectively; P=0.04). There was no effect of the drug on the course of pregnancy and the condition of the newborn.*

Conclusion. *The use of Superlymph, which modulates the activity of cytokines, increases the body's resistance and improves the results of treatment of patients with infertility in CE of a viral-bacterial nature.*

Key words: *infertility, immunity, Superlymph, chronic endometritis, cytokines*

For citations: *Dikke G.B., Sukhanov A.A., Kukarskaya I.I., Ostromensky V.V. Restoration of reproductive function in patients with uterine infertility due to chronic endometritis. Farmateka. 2022;29(6): . (In Russ.). doi: 10.18565/pharmateca.2022.6.00-00*

Введение

Публикации зарубежных исследователей последних лет свидетельствуют об общей распространенности хронического эндометрита (ХЭ) в популяции на уровне от 14,1 до 24,4% [1, 2]. Однако отмечается, что частота заболевания значительно выше среди бесплодных женщин (2,8–56,8%), у пациенток с рецидивирующей неудачей имплантации (7,7–67,5%) и привычным невынашиванием беременности (9,3–68,3%) [1–5].

Не вызывает сомнений, что основной причиной ХЭ служит микробная инфекция в полости матки, представленная, по современным данным, в большинстве случаев условно-патогенными бактериями. Наиболее часто выявляются *Enterobacteriaceae, Enterococcus faecalis, Streptococcus* spp., *Staphylococcus* spp., *Gardnerella vaginalis* и др., а также связанные с инфекциями, передаваемыми половым путем, такими как *Mycoplasma genitalium, Chlamydia trachomatis* и *Neisseria gonorrhoeae* [7]. Однако причинно-следственная связь между ХЭ и *C. Trachomatis* и *N. Gonorrhoeae* остается неопределенной, поскольку частота их обнаружения очень низкая (2–7 и 0–8% соответственно) [8]. В некоторых работах показано, что необъяснимые формы бесплодия связаны с присутствием вируса герпеса HHV-6A [9]; неудачи экстракорпорального оплодотворения у женщин с вирусом папилломы человека (ВПЧ) в 2,5 раза выше по сравнению с неинфицированными [10], ВПГ (вирус простого герпеса)-положительные случаи в группе раннего невынашивания беременности составляют 43 против 16% с отрицательными результатами на ВПГ [11], предполагается участие цитомегаловируса в привычном невынашивании беременности [12]. При этом бактериальный вагиноз связан с инфекцией, вызванной вирусами ВПГ-2, и усиливает ее неблагоприятное влияние на репродуктивную функцию женщины [13].

Еще в 2000 г. проф. В.Н. Сидельникова отмечала, что сочетанная вирусно-бактериальная инфекция у женщин с нарушением репродуктивной функции выявляется в 52,5% случаев [14]. Г.Б. Дикке и соавт. у 62,5% женщин с ХЭ наряду с бактериальной инфекцией выявили вирусы, что было в 2 раза выше по сравнению с контрольной группой без ХЭ [15]. Ю.Э. Доброхотова и соавт. обнаружили присутствие антигенов вирусов в ткани у 86% пациенток, при этом ВПГ-1 и -2 суммарно выявлялись у 65%, а вирус Эпштейна–Барр – у 55,8% [16]. В более позднем исследовании Г.Б. Дикке и соавт. частота выделения вирусов на этапе отбора пациенток в исследование составила 86,4%, что совпадает с данными вышеупомянутых авторов. При этом в структуре выделенных вирусов среди пациенток, включенных в исследование, преобладали носительницы ВПГ-1, -2, составив 80%, у которых в 50% наблюдений выделение ВПГ сочеталось с другими типами герпес-вирусов и/или с ВПЧ. При этом следует подчеркнуть, что в половине наблюдений у пациенток перед включением в исследование обнаруживались хламидийная и микоплазменная инфекции и условно-патогенные бактерии, преимущественно аэробной группы [17].

Ранее была показана роль цитотоксических NK-клеток в создании неблагоприятных условий для имплантации у пациенток с ВПГ-инфекцией, поскольку активированные клетки CD16+ продуцируют цитокины и цитотоксические факторы к клеткам эндометрия и трофобласта, что может препятствовать наступлению беременности или способствовать раннему выкидышу [18]. Было обнаружено также, что различные иммунокомпетентные клетки эндометрия секретируют цитокины, привлекая NK-клетки и макрофаги из циркулирующей периферической крови к эндометрию. Увеличение количества NK-клеток в периферической крови приводит к изменению баланса цитокинов в пользу провоспалительного пути Th1, и это, вероятно, оказывает негативное влияние на имплантацию и инвазию клеток трофобласта [19]. Отмечено повышение уровня цитокинов провоспалительного звена, а именно: интерлейкинов (ИЛ) -1β – в 1,8 раза, ИЛ-6 – в 1,6, ИЛ-2 и ИЛ-8 – в 1,2, фактора некроза опухоли α (ФНО-α) – в 1,4 раза, что свидетельствует об активации иммунитета и воспалительной реакции в ответ на инфекцию [17].

ИЛ-1β является основным медиатором Т-клеточного иммунного ответа, активность которого нацелена на CD8+-Т-клетки. ИЛ-8 представляет собой хемокин, который выполняет две основные функции: индуцирует миграцию нейтрофилов к клеткам-мишеням и стимулирует фагоцитоз. ИЛ-2 увеличивает активность как естественных клеток-киллеров, так и цитотоксических Т-клеток, играет ключевую роль в поддержании клеточного иммунитета. ФНО-α – внеклеточный белок, многофункциональный провоспалительный цитокин, влияет на продукцию ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, интерферона-γ, активирует лейкоциты и является одним из важных факторов защиты от внутриклеточных бактерий и вирусов. Напротив, индукция противовоспалительных цитокинов

BioNika Media

ИЛ-4 и -10 сдерживает их избыточную продукцию, тем самым предупреждая повреждение ДНК, белков и липидов неинфицированных клеток и тканей [20].

Важен тот факт, что ИЛ-1β, -6 и -8 в небольших концентрациях, обнаруженных у здоровых женщин, стимулируют рост нормальной микрофлоры (*Lactobacillus* spp.) и подавляют образование биопленок. Однако персистенция условно-патогенных бактерий и вирусов с длительной активацией лейкоцитов и выработкой цитокинов в повышенных количествах, характерная для ХЭ, вызывает парадоксальную реакцию – те же цитокины в высоких концентрациях подавляют нормальную микрофлору и стимулируют рост условно-патогенных микроорганизмов [21], что объясняет частое наличие дисбиозов, нередко рецидивирующих, сопровождающих течение ХЭ.

Продолжительность бесплодного периода в восстановлении репродуктивной функции служит значимым фактором, поскольку, как было показано в работе А.И. Ищенко и соавт., при продолжительности ХЭ более 5,5 лет наступает истощение компенсаторного механизма имплантационной способности эндометрия, что приводит к присоединению атрофического компонента и критичному нарушению его рецептивности [22].

Многие отечественные исследователи предполагают, что хроническое воспаление развивается вследствие длительной персистенции инфекционного агента и нарушения процесса апоптоза, другие говорят о возможном развитии аутоиммунных процессов, которые способствуют прогрессированию воспаления [23].

Однако до сих пор неизвестны механизмы, которые приводят к снижению фертильности при ХЭ, и их изучение продолжает оставаться предметом многочисленных исследований. Недавно было показано, что в слизистой оболочке эндометрия бесплодных пациенток, страдающих ХЭ, наблюдается измененное распределение естественных клеток-киллеров (NK), в частности подавление лимфоцитов CD56+ и активация цитотоксических NK с фенотипом CD16+. Это может свидетельствовать о нарушении иммунной толерантности матери к эмбриону, что наряду с другими аномальными иммунными механизмами, включающими регуляторные Т-клетки (Tregs) и главный комплекс гистосовместимости G (HLA-G), их неблагоприятным воздействием на механизмы имплантации и дефектами инвазии трофобласта может быть связано с бесплодием [24].

Успешная имплантация эмбриона и поддержание беременности служат результатом тонкого баланса между эмбрионом и эндометрием, отражающим преобладание профиля цитокинов Th2 (противовоспалительных), по сравнению с профилем цитокинов Th1 (провоспалительных) в эндометрии. Следовательно, любые условия, нарушающие этот баланс, могут изменять восприимчивость эндометрия [4].

Утверждается, что дисбаланс цитокинов Th1/Th2 на уровне эндометрия отражает повышенные уровни провоспалительных цитокинов, включая ИЛ-6, -1β и ФНО-α, по сравнению с таковыми у женщин без ХЭ [8, 25].

В то же время при известной высокой распространенности вирусных инфекций и их влиянии на иммунную систему практически отсутствуют сведения о роли вирусов в этиологии и патогенезе ХЭ и соответствующих подходах к выбору патогенетически обоснованного лечения с учетом данного фактора.

Известно, что ХЭ отрицательно влияет на частоту наступления беременности, выкидышей и рождений. Так, K. Hirata et al. (2021) установили наступление беременности у 30,8% пациенток с ХЭ против 63,0% без ХЭ, частота выкидышей у 75 против 17,7% и живорождений у 7,7 против 51,9% соответственно [6].

По мнению E. Cicinelli et al. (2018), антибактериальная терапия приводит к разрешению ХЭ у большинства пациенток (82,3%) и среди них по сравнению с женщинами без лечения существенно выше частота беременностей (76,3 против 20%) и живорождений (65,8 против 6,6%) соответственно [26]. D.B. McQueen et al. (2013) продемонстрировали, что лечение антибиотиками пациенток с повторным невынашиванием беременности с ХЭ увеличивало уровень живорождений с 7 до 56% [27]. Кроме того, предлагается модуляция микробиоты половых путей с использованием пробиотических лактобактерий *Lactobacillus reuteri* RC-14 и *Lactobacillus rhamnosus* GR-1, которые, как уже показано, могут улучшать барьерную функцию эпителиальных клеток эндометрия [28]. N.M. Molina et al. (2020) подчеркивают необходимость использования антибиотиков при ХЭ и выявленных возбудителях, но предостерегают от их длительного применения, что может способствовать усилению дисбактериоза в матке и развитию резистентности микроорганизмов [29].

Ранее изучалось влияние комплекса экзогенных цитокинов в лечении ХЭ и восстановлении баланса иммунной системы на локальном уровне. При анализе в исследовании Ю.Э. Доброхотовой и соавт. в группе пациенток, получавших препарат, содержащий комплекс экзогенных природных цитокинов, отношение частоты наступления беременности к родам составило 47,4%, а с учетом прогрессирующих беременностей на момент публикации – 63,2% [16], соответствующие показатели в исследовании Г.Б. Дикке и соавт. составили 50 и 76,7%, тогда как в контрольной группе – 20,8 и 33,3% (p=0,05 и 0,004 соответственно) [17].

Было показано, что наличие вирусно-бактериальных инфекций у пациенток с бесплодием, вызванным ХЭ, сопровождается нарушением баланса про- и противовоспалительных цитокинов, что служит основанием к назначению не только антибактериальной терапии, но и препарата локального иммуномодулирующего действия, содержащего экзогенные цитокины (Суперлимф), одновременно с этиотропной терапией или сразу после нее. Лечение с использованием препарата Суперлимф в дозе 25 ЕД курсом 20 дней обладает высокой клинической эффективностью, характеризующейся прекращением выделения вирусов у 66,7% пациенток, нормализацией баланса цитокинов, наступлением беременности у 83,3% пациенток в течение 12 месяцев наблюдения против 60% у пациенток, получавших только антибактериальную терапию [17]. Достигнутые результаты можно объяснить тем, что цитокинотерапия в адъювантном режиме в комплексе с противомикробной терапией ХЭ приводит к более высокому удельному весу элиминации микробных агентов из полости матки и достоверно снижает степень выраженности ХЭ [30].

Таким образом, модулирующая терапия, направленная на нормализацию цитокинового профиля, может оказать положительное влияние на фертильность пациенток с ХЭ. Интерес представляет изучение катамнеза этих пациенток в отношении не только частоты наступления беременности, но и влияния проведенного лечения на течение и частоту осложнений беременности, ее исходы, а также исходы для плода и новорожденного, что и определило актуальность настоящего исследования.

Цель исследования: оценить эффективность локальной иммунотерапии с использованием комплекса экзогенных природных цитокинов у пациенток с бесплодием, вызванным хроническим эндометритом по данным катамнеза.

Методы

Проведено проспективное рандомизированное клиническое исследование. Настоящее исследование представляет собой завершающий этап исследования, выполненного в 2020 г. на базе женской консультации ГБУЗ ТО «Перинатальный центр» (Тюмень) в соответствии с Хельсинкской декларацией ВМА (2008, Сеул), правилами Надлежащей клинической практики и другими, применимыми в Российской Федерации нормативными документами.

В исследование включены 76 пациенток с бесплодием, обусловленным ХЭ. Все пациентки подписали информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

Набор пациенток осуществлялся из числа женщин, обратившихся в женскую консультацию Перинатального центра с жалобами на отсутствие беременностей в течение 1–4 лет, и которые до включения в настоящее исследование прошли обследование с целью установления причины бесплодия. Диагноз ХЭ был подтвержден гистологически, пациентки прошли курс антибактериальной терапии препаратами, этиотропными для выявленной инфекции.

Методом простой рандомизации с помощью конвертов с вероятностью попадания в группы равной 50% пациентки были разделены на 2 группы: в I (n=36) использовали препарат Суперлимф в дозе 25 ЕД вагинально ежедневно, всего – 20 введений, пациентки II группы (n=40) лечения не получали и находились под наблюдением в течение 12 месяцев для сравнения результатов лечения. Кроме того, были отобраны 40 пациенток без гинекологических заболеваний (в т.ч. с лабораторно подтвержденным отсутствием вирусовыделения из половых путей) для контроля лабораторных показателей цитокинов, которые составили III группу.

Критерии включения: возраст 18–45 лет; наличие маточной формы бесплодия (N97.2 Женское бесплодие маточного происхождения, дефект имплантации яйцеклетки) продолжительностью не более 5 лет, с гистологически подтвержденным диагнозом хронический эндометрит (N71.1 Хроническая воспалительная болезнь матки) и прошедших этиотропную терапию антибактериальными препаратами с восстановлением микробиоты влагалища не ранее 3 месяцев до включения в исследование; наличие вирусовыделения (вирусы группы герпеса, ВПЧ); проходимые маточные трубы; отсутствие атрофического компонента эндометрия (М-эхо более 8 мм в первой фазе менструального цикла); отсутствие инфекций, передаваемых половым путем, на момент включения в исследование (кроме вирусных); овуляторный менструальный цикл; изокоагуляция крови; информированное согласие пациентки.

Критерии исключения: мужской фактор бесплодия (тератозооспермия III–IV степени), гинекологические заболевания (миома матки, эндометриоз, кисты яичников, интраэпителиальные поражения шейки матки, в т.ч. в анамнезе), пороки развития, иные причины бесплодия, тяжелые соматические заболевания, резус-отрицательная кровь.

Катамнез пациенток, прошедших лечение, оценивали в течение 12 месяцев наблюдения. Данные были доступны для 30 пациенток группы I и для 24 пациенток группы II, у которых беременность наступила в течение указанного периода. Использовали данные, содержавшиеся в истории родов, истории развития новорожденных и личные интервью.

Оценивали первичные результаты и частоту наступления беременности в течение 12 месяцев после лечения и их исходы. Вторичные результаты: оценка течения беременности, частота осложнений, оценка состояния новорожденного.

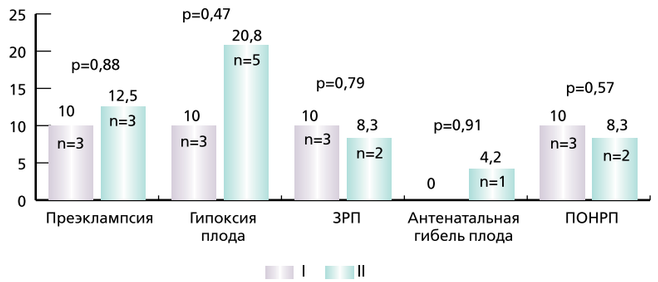
Статистический анализ полученных данных осуществляли при помощи пакета программ «Statistica for Windows 10.0» (StatSoft® Inc., США). Применяли методы описательной статистики и ряд непараметрических критериев для проверки значимости различий. Количественные показатели представляли в виде M (±SD), где M – среднее значение, SD – среднее квадратичное отклонение. Закон распределения признаков оценивали при помощи критерия Колмогорова–Смирнова. Для показателей, характеризующих качественные признаки, указывали абсолютное число (n) и относительную величину (%). Анализ различий в независимых выборках проводили с помощью U-критерия Манна–Уитни. Различия качественных признаков анализировали при помощи χ^2-критерия. Анализ полученных данных проводился сотрудниками, не связанными с ведением больных, участвовавших в исследовании, для создания условий независимой оценки результатов.

Результаты исследования

Общая клиническая характеристика пациенток, принявших участие в исследовании, а также динамика клинических и лабораторных показателей представлены в публикации [17]. Средний возраст пациенток составил 32,1±4,3 и 32,3±4,9 в группах I и II соответственно. Статистически значимых различий клинических характеристик между группами I и II по социально-демографическим показа-

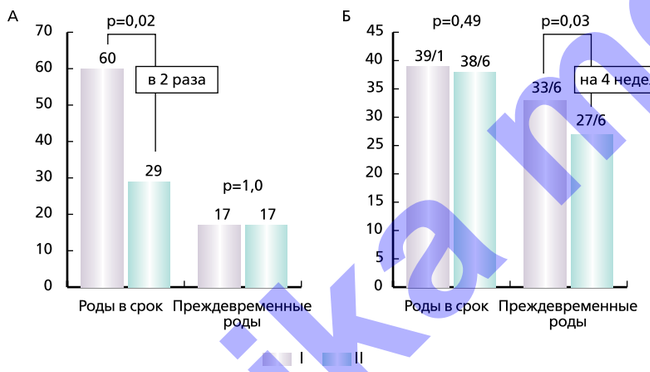
Bionika Media

Рис. 1. **Частота осложнений беременностей, %**



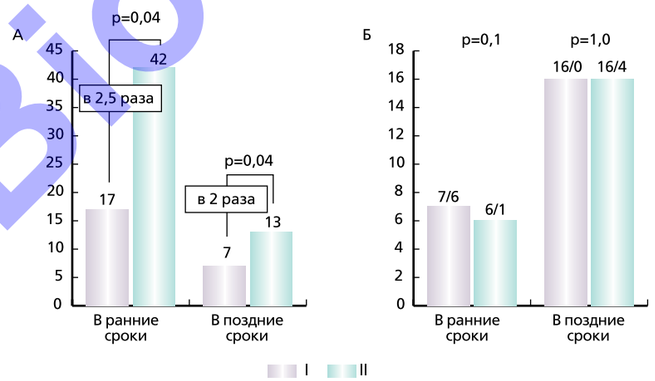
Примечание. ЗРП – задержка роста плода, ПОНРП – преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты.

Рис. 2. **Исходы беременностей**



А – число беременностей, завершившихся родами, %;
Б – средний срок родоразрешения, нед/дн.

Рис. 3. **Исходы беременностей**



А – число беременностей, завершившихся выкидышами, %;
Б – средний срок выкидышей, нед/дн.

телям, анамнезу, гинекологической и соматической патологии не было. Продолжительность бесплодия в обеих группах была менее 5 лет (p=0,22). Побочные эффекты во время лечения препаратом суперлимф не наблюдались. Приверженность лечению и приемлемость терапии составила 100%.

У 30 (83,3%) пациенток в I и у 24 (60,0%) во II группах в течение 12 месяцев наступила беременность, и данный результат был статистически значимо выше в I группе (p=0,047). У большинства пациенток беременность протекала благоприятно. Частота осложнений во время гестации представлена на *рис. 1.*

Частота осложнений беременности не имела статистически значимой разницы между группами и находилась в пределах популяционных значений.

Исходы беременностей представлены на *рис. 2, 3.*

Из *рис. 2* видно, что роды в срок состоялись у пациенток, получавших лечение препаратом Суперлимф, в 2 раза чаще по сравнению с теми, кто получал только антибактериальную терапию (60 против 29% соответственно; p=0,02), при этом сроки родоразрешения не имели статистически значимой разницы. Частота преждевременных родов была одинаковой, однако сроки родоразрешения были более благоприятными в I группе (33 недели 6 дней) по сравнению со II (27 недель 6 дней; p=0,03).

Рис. 3 демонстрирует преимущество в I группе, где частота выкидышей в ранние сроки была в 2,5 раза (17 против 42%), а в поздние – в 2 раза (7 против 13%) ниже по сравнению со II (p=0,04). Сроки выкидышей статистически значимо не различались. То есть применение препарата суперлимф у пациенток с ХЭ существенно снизило риск прерывания беременности в ранние сроки (отношение шансов – ОШ=0,22, 95% доверительный интервал – ДИ: 0,06–0,81; p=0,04). Расчет ОШ для определения риска прерывания беременности в поздние сроки оказался также убедительным (ОШ=0,60, 95% ДИ: 0,08–0,83; p=0,04).

Рождение детей с малой массой тела для гестационного возраста в обеих группах было одинаковым: 10% (3/30)

реклама

СУПЕРЛИМФ®
СТАНДАРТИЗИРОВАННЫЙ КОМПЛЕКС АНТИМИКРОБНЫХ ПЕПТИДОВ И ЦИТОКИНОВ

ЛОКАЛЬНАЯ ЦИТОКИНОТЕРАПИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ УРОГЕНИТАЛЬНОГО ТРАКТА

- 20 ЛЕТ НАУЧНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ
- 12 ЛЕТ УСПЕШНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ
- БОЛЕЕ 150 НАУЧНЫХ РАБОТ (WWW.DISSERCART.COM)

- Обладает прямым противобактериальным и противовирусным действием[2]
- Быстро ликвидирует воспаление, активирует репаративные процессы, предупреждает грубое рубцевание, стимулирует локальные клеточные и гуморальные механизмы[3]
- Способен подавлять рост и размножение St.aureus и E.coli[4]





ЗАЩИТА И ВОССТАНОВЛЕНИЕ

КОМПЛЕКСНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОГО ЦИСТИТА, ГЕРПЕТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ УРОГЕНИТАЛЬНОГО ТРАКТА, В ТОМ ЧИСЛЕ ОСЛОЖНЕННЫХ БАКТЕРИАЛЬНОЙ И ВИРУСНЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ[1].

1. Инструкция по медицинскому применению
2. Ковальчук Л.В., Ганковская Л.В., Лавров В.Ф., Баркевич О.А. "Подавление цитопатического действия вируса герпеса простого первого типа комплексом природных цитокинов (препарат Суперлимф) in vitro".//Журнал ЖМЭИ. - 2005. - №1. - С.57-60.
3. Ковальчук Л.В., Ганковская Л.В., Никанкина Л.В., Долгина Е.Н., Щелковитова О.Н. "От аутолимфокинотерапии к контролируемому препарату комплекса цитокинов - Суперлимф."//Аллергия астма и клиническая иммунология. - 2001 - №2. - С.28-33.
4. Ковальчук Л.В., Ганковская Л.В., Мороз А.Ф., Авдеева Т.А., Москвина С.Н. "Противомикробные пептиды иммунной системы: клинические аспекты."//Аллергология и иммунология, 2003, том 4 №2, стр. 20-26.

Центр иммунотерапии «ИммуноХелп»

ООО «ЦИ «Иммунохелп»
105187 г. Москва,
ул. Щербаковская д.53 к.15,
Тел/факс: +(495) 729-49-20
email: info@immunohelp.ru

Больше информации на сайте
www.superlimf.ru

– в I группе и 8,3% (2/24) – во II; p=0,79. Неврологических нарушений у детей при рождении не отмечено в обеих группах.

Таким образом, исходы наступивших беременностей были существенно лучше у пациенток, получавших комплексное лечение, в состав которого был включен препарат иммуномодулирующего действия суперлимф. Не отмечено влияния на течение беременности и состояние новорожденных.

Обсуждение

Суперлимф – средство, в состав которого входят природные цитокины в необходимой концентрации – ИЛ-1 и макрофаг-ингибирующий фактор (МИФ), ИЛ-6 и ФНО-α, трансформирующий ростовой фактор β (ТРФ-β) и ряд минорных примесей цитокинов, хемокинов и антимикробных пептидов. Цитокины являются естественным регулятором процесса формирования иммунитета, в т.ч. противовирусного [20]. При недостаточности механизмов активации клеток, которая может быть обусловлена дисбалансом выработки цитокинов, дополнительная доза приводит к усилению функциональной активности клеток иммунной системы, и наоборот, при гиперактивности вызывает нормализацию их деятельности.

Правильность выбранной нами стратегии коррекции иммунного статуса пациенток, страдающих ХЭ бактериально-вирусной этиологии, с применением средства локальной иммуномодулирующей терапии комплексом экзогенных цитокинов подтверждается высокой эффективностью лечения. Под влиянием препарата Суперлимф 25 ЕД после 20-дневного курса лечения произошла нормализация баланса про- и противовоспалительных цитокинов (у 100% пациенток), что привело к статистически значимому снижению вирусовыделения ВПГ-1, -2 с 80 до 43% (<0,001) и других типов герпесвирусов [17], наступлению беременности у 83,3% (30/36) пациенток в I против 60,0% (24/40) – во II группах в течение 12 месяцев (p=0,047).

Свойства экзогенных цитокинов, способствовавшие уменьшению вирусовыделения, были также продемонстрированы в других исследованиях. Так, описано отсутствие выделения ВПГ и ВПЧ через 2 месяца проведенной терапии препаратом Суперлимф у 93,4 и 100% пациенток с инфекциями нижних отделов половых путей [31–33]. Авторы связывают это действие с прямым ингибирующим влиянием препарата на репликацию вируса в клетках эпителия, а также с опосредованным – через активацию цитотоксических клеток-эффекторов (макрофаги, NK-клетки) [34].

Кроме того, Ю.Э. Доброхотовой и соавт. (2021) продемонстрировано улучшение показателей ангиогенеза и васкуляризации ткани эндометрия (значимое увеличение плотности сосудистой сети) под влиянием препарата Суперлимф при ХЭ и наступление беременности у 44,2% пациенток, получавших аналогичный курс лечения при длительности бесплодия от 1,5 до 9 лет [16]. Последнее доказывает значимость продолжительности бесплодного периода в восстановлении репродуктивной функции поскольку, как было показано в работе А.И. Ищенко и соавт., при течении ХЭ более 5,5 года наступает истощение компенсаторного механизма имплантационной способности эндометрия, что приводит к присоединению атрофического компонента и критичному нарушению его рецептивности [22].

Результаты иммуногистохимического исследования, выполненного Н.И. Тапильской и соавт. [30], продемонстрировали снижение числа цитотоксических Т-лимфоцитов (CD8+), В-лимфоцитов (CD20+) в стромальном компоненте эндометрия с мелкоочаговым расположением клеток в 81,3% случаях и увеличение числа Т-хелперов (CD4+), что свидетельствует о существенном снижении признаков ХЭ, более выраженном по сравнению с группой пациенток, получавших антибактериальную терапию.

Заключение

Таким образом, использование препарата Суперлимф, модулирующего активность цитокинов, повышает резистентность организма и позволяет улучшить результаты лечения пациенток с бесплодием при ХЭ вирусно-бактериальной природы.

Лечение с использованием данного препарата в дозе 25 ЕД курсом 20 дней обладает высокой клинической эффективностью и наступлением беременности у 83,3% пациенток в течение 12 месяцев наблюдения против 60% у пациенток, получавших только антибактериальную терапию, и улучшением исходов беременностей – снижением частоты преждевременных родов и самопроизвольных выкидышей в 2–2,5 раза по сравнению с пациентками, не получавшими его.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. *Cicinelli E., Trojano G., Mastromauro M., et al. Higher prevalence of chronic endometritis in women with endometriosis: a possible etiopathogenetic link. Fertil Steril. 2017;108(2):289–95.e1. doi: 10.1016/j.fertnstert.2017.05.016.*
2. *Song D., Feng X., Zhang Q., et al. Prevalence and confounders of chronic endometritis in premenopausal women with abnormal bleeding or reproductive failure. Reprod Biomed Online. 2018;36(1):78–83. doi: 10.1016/j.rbmo.2017.09.008.*
3. *Bouet P.E., El Hachem H., Monceau E., et al. Chronic endometritis in women with recurrent pregnancy loss and recurrent implantation failure: prevalence and role of office hysteroscopy and immunohistochemistry in diagnosis. Fertil Steril. 2016;105(1):106–10. doi: 10.1016/j.fertnstert.2015.09.025.*
4. *Kimura F., Takebayashi A., Ishida M., et al. Review: Chronic endometritis and its effect on reproduction. J Obstet Gynaecol Res. 2019;45(5):951–60. doi: 10.1111/jog.13937.*
5. *Liu Y., Chen X., Huang J., et al. Comparison of the prevalence of chronic endometritis as determined by means of different diagnostic methods in women with and without reproductive failure. Fertil Steril. 2018;109(5):832–39. doi: 10.1016/j.fertnstert.2018.01.022.*
6. *Hirata K., Kimura F., Nakamura A., et al. Histological diagnostic criterion for chronic endometritis based on the clinical outcome. BMC. Women's Health. 2021;21:94. doi: 10.1186/s12905-021-01239-y.*
7. *Moreno I., Cicinelli E., Garcia-Grau I., et al. The diagnosis of chronic endometritis in infertile asymptomatic women: A comparative study of histology, microbial cultures, hysteroscopy, and molecular microbiology. Am J Obstet Gynecol. 2018;218:602.e1–602.e16. doi: 10.1016/j.ajog.2018.02.012.*
8. *Kitaya K., Takeuchi T., Mizuta S., et al. Endometritis: new time, new concepts. Fertil Steril. 2018;110(3):344–50. doi: 10.1016/j.fertnstert.2018.04.012.*
9. *Marci R., Gentili V., Bortolotti D., et al. Presence of HHV-6A in Endometrial Epithelial Cells from Women with Primary Unexplained Infertility. PLoS One. 2016;11(7):e0158304. doi: 10.1371/journal.pone.0158304.*
10. *Pereira N., Kucharczyk K.M., Estes J.L., et al. Human Papillomavirus Infection, Infertility, and Assisted Reproductive Outcomes. J Pathog. 2015;2015:578423. doi: 10.1155/2015/578423.*
11. *Kapranos N.C., Kotronias D.C. Detection of Herpes Simplex Virus in First Trimester Pregnancy Loss Using Molecular Techniques. In Vivo. 2009;23(5):839–42*
12. *Sherkat R., Meidani M., Zarabian H., et al. Seropositivity of cytomegalovirus in patients with recurrent pregnancy loss. J Res Med Sci. 2014;19 (1):S22–5.*
13. *Esber A., Vicetti M.R.D., Cherpes T.L., et al. Risk of bacterial vaginosis among women with herpes simplex virus Type 2 infection: a systematic review and meta-analysis. J Inf Dis. 2015;212(1):8–17. doi: 10.1093/infdis/jiv017.*
14. *Сидельникова В.Н. Привычная потеря беременности. М., 2000. 304 с. [Sidelnikova V.N. Habitual pregnancy loss. M., 2000. 304 p. (In Russ.)].*
15. *Дикке Г.Б., Остроменский В.В. Нарушение иммунного статуса при хроническом эндометрите и опыт его коррекции посредством локальной цитокинотерапии. Акушерство и гинекология. 2019;9:139–46. [Dikke G.B., Ostromensky V.V. Impaired immune status in chronic endometritis and experience of its correction through local cytokine therapy. Akusherstvo i ginekologiya=Obstet Gynecol. 2019;9:139–46. (In Russ.)]. doi: 10.18565/aig.2019.9.139-146.*
16. *Доброхотова Ю.Э., Ганковская Л.В., Боровкова Е.И., Нугуманова О.Р. Экзогенная цитокинотерапия в лечении пациенток с хроническим эндометритом. Акушерство и гинекология. 2021;2:119–26. [Dobrokhotova Yu.E., Gankovskaya L.V., Borovkova E.I., Nugumanova O.R. Exogenous cytokine therapy in the treatment of patients with chronic endometritis. Akusherstvo i ginekologiya=Obstet Gynecol. 2021;2:119–26. (In Russ.)]. doi: 10.18565/aig.2021.2.119-126.*
17. *Дикке Г.Б., Суханов А.А., Кукарская И.И., Остроменский В.В. Цитокиновый профиль пациенток с хроническим эндометритом и нарушением репродуктивной функции. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2021;20(6):82–91. [Dikke G.B., Sukhanov A.A., Kukarskaya I.I., Ostromensky V.V. Cytokine profile of patients with chronic endometritis and reproductive dysfunction. Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii. 2021;20(6):82–91. (In Russ.)]. doi: 10.20953/1726-1678-2021-6-82-91*
18. *Polanski L.T., Barbosa M.A., Martins W.P., et al. Interventions to improve reproductive outcomes in women with elevated natural killer cells undergoing assisted reproduction techniques: a systematic review of literature. Hum Reprod. 2014;29(1):65–75. doi: 10.1093/humrep/det414.*
19. *Mamedalieva N.M., Kurmanova A.M., Moshkalova G.N., Kim V. Local immunity status in patients with miscarriages and herpetic infection. Gynecol Endocrinol. 2016;32(2):45–6. doi: 10.1080/09513590.2016.1232772.*
20. *Павленко В.И. Диагностика и лечение иммунодефицитных состояний: учебное пособие. Благовещенск, 2017. 232 с. [Pavlenko V.I. Diagnostics and treatment of immunodeficiency states: a tutorial. Blagoveshchensk, 2017. 232 p. (In Russ.)].*
21. *Kremleva E.A., Sgibnev A.V. Proinflammatory cytokines as regulators of vaginal microbiota. Bull Exp Biol Med. 2016;162:75–8. doi: 10.1007/s10517-016-3549-1.*
22. *Ищенко А.И., Унанян А.Л., Коган Е.А. и др. Клинико-анамнестические, иммунологические, эхографические и гистероскопические особенности хронического эндометрита, ассоциированного с нарушением репродуктивной функции. Вестник РАМН. 2018;73(1):5–15. [Ishchenko A.I., Unanyan A.L., Kogan E.A., et al. Clinical and anamnestic, immunological, echographic and hysteroscopic features of chronic endometritis associated with reproductive dysfunction. Vestnik RAMN. 2018;73(1):5–15. (In Russ.)]. doi: 10.15690/vramn927.*
23. *Петров Ю.А., Алехина А.Г., Блесманович А.Е. Актуальные нюансы патогенеза хронического эндометрита. Современные проблемы науки и образования. 2018;6. [Petrov Yu.A., Alekhina A.G., Blesmanovich A.E. Actual nuances of the pathogenesis of chronic endometritis. Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya. 2018;6. (In Russ.)]. URL: https://www.science-education.ru/pdf/2018/6/28155.pdf.*
24. *Kofod L., Lindhard A., Hviid T.V.F. Implications of uterine NK cells and regulatory T cells in the endometrium of infertile women. Hum Immunol. 2018;79(9):693–701. doi: 10.1016/j.humimm.2018.07.003.*
25. *Park H.J., Kim Y.S., Yoon T.K., Lee W.S. Chronic endometritis and infertility. Clin Exp Reprod Med. 2016;43(4):185–92. doi: 10.5653/cerm.2016.43.4.185.*
26. *Cicinelli E., Matteo M., Trojano G., et al. Chronic endometritis in patients with unexplained infertility: Prevalence and effects of antibiotic treatment on spontaneous conception. Am J Reprod Immunol. 2018;79(1). Doi: 10.1111/aji.12782.*
27. *McQueen D.B., Bernardi L.A., Stephenson M.D. Chronic endometritis in women with recurrent early pregnancy loss and/or fetal demise. Fertil Steril. 2014;101:1026–30. doi: 10.1016/j.fertnstert.2013.12.031.*
28. *Dizzell S., Nazli A., Reid G., Kaushic C. Protective Effect of Probiotic Bacteria and Estrogen in Preventing HIV-1-Mediated Impairment of Epithelial Barrier Integrity in Female Genital Tract. Cells. 2019;8:1120. doi: 10.3390/cells8101120.*
29. *Molina N.M., Sola-Leyva A., Saez-Lara M.J, et al. New Opportunities for Endometrial Health by Modifying Uterine Microbial Composition: Present or Future? Biomolecul. 2020;10(4):593. doi: 10.3390/biom10040593.*
30. *Тапильская Н.И., Толибова Г.Х., Савичева А.М. и др. Эффективность локальной цитокинотерапии хронического эндометрита пациенток с бесплодием. Акушерство и гинекология. 2022;2:91–100. [Tapilskaya N.I., Tolibova G.Kh., Savicheva A.M. Efficiency of local cytokine therapy of chronic endometritis in patients with infertility. Akusherstvo i ginekologiya=Obstet Gynecol. 2022;2:91–100. (In Russ.)]. Doi: 10.18565/aig.2022.2.*
31. *Пестрикова Т.Ю., Юрасова Е.А., Панфилова Ю.О., Шматкова А.С. Новый подход к лечению рецидивирующего хронического цервицита, ассоциированного с ВПЧ-инфекцией, с помощью локальной цитокинотерапии.*

Bionika Media

Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2019;18(4):19–27. [Pestrikova T.Yu., Yurasova E.A., Panfilova Yu.O., Shmatkova A.S. A new approach to the treatment of recurrent chronic cervicitis associated with HPV infection using local cytokine therapy. Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii. 2019;18(4):19–27. (In Russ.)]. doi: 10.20953/1726-1678-2019-4-19-27.

32. *Чернова Н.И., Перламутров Ю.Н., Петрова И.С. Эффективность комплекса противомикробных пептидов в терапии рецидивирующих воспалительных заболеваний нижних отделов мочеполового тракта, обусловленных сочетанной инфекцией. Клиническая дерматология и венерология. 2018;17(3):70–9. [Chernova N.I., Perlamutrov Yu.N., Petrova I.S. The effectiveness of the complex of antimicrobial peptides in the treatment of recurrent inflammatory diseases of the lower urinary tract due to co-infection. Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya. 2018;17(3):70–9. (In Russ.)]. doi: 10.17116/klinderma201817380.*
33. *Свирщевская Е.В., Матушевская Е.В. Роль цитокинов в патогенезе и лечении герпесвирусных заболеваний. Клиническая дерматология и венерология. 2018;1:115–20. [Svirshchevskaya E.V., Matushevskaya E.V. The role of cytokines in the pathogenesis and treatment of herpesvirus diseases. Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya. 2018;1:115–20. (In Russ.)]. doi: 10.17116/klinderma201817370.*
34. *Доброхотова Ю.Э., Боровкова Е.И., Нугуманова О.Р. Улучшение процессов ангиогенеза и репродуктивных исходов у пациенток с хроническим эндометритом. Акушерство и гинекология. 2021;3:145–52. [Dobrokhotova Yu.E., Borovkova E.I., Nugumanova O.R. Improving the processes of angiogenesis and reproductive outcomes in patients with chronic endometritis. Akusherstvo i ginekologiya=Obstetr Gynecol. 2021;3:145–52. (In Russ.)]. doi: 10.18565/aig.2021.3.145-152.*

Поступила / Received: 11.05.2022
Принята в печать / Accepted: 06.06.2022

Автор для связи: Галина Борисовна Дикке, д.м.н., доцент, профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом репродуктивной медицины, Академия медицинского образования им. Ф.И. Иноземцева, Санкт-Петербург, Россия; galadikke@yandex.ru
Corresponding author: Galina B. Dikke, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Professor at the Department of Obstetrics and Gynecology with a Course in Reproductive Medicine, Academy of Medical Education n.a. F.I. Inozemtsev, St. Petersburg, Russia; galadikke@yandex.ru

ORCID:
Г.Б. Дикке (G.B. Dikke), https://orcid.org/0000-0001-9524-8962
А.А. Суханов (A.A. Sukhanov), https://orcid.org/0000-0001-9092-9136.
И.И. Кукарская (I.I. Kukarskaya), https://orcid.org/0000-0002-8275-3553
В.В. Остроменский (V.V. Ostromensky), https://orcid.org/0000-0001-8290-5767

Bionika media