©Коллектив авторов, 2023

Г.Б. ДИККЕ[1], А.А. СУХАНОВ[2,3], В.В. ОСТРОМЕНСКИЙ[1], И.И. КУКАРСКАЯ[2,3]

ТЕЧЕНИЕ И ИСХОДЫ БЕРЕМЕННОСТИ У ПАЦИЕНТОК С ХРОНИЧЕСКИМ ЭНДОМЕТРИТОМ И НАРУШЕНИЕМ РЕПРОДУКТИВНОЙ ФУНКЦИИ, ПОЛУЧАВШИХ КОМПЛЕКСНОЕ ЛЕЧЕНИЕ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ПРЕПАРАТА «СУПЕРЛИМФ» (РАНДОМИЗИРОВАННОЕ КОНТРОЛИРУЕМОЕ ИСПЫТАНИЕ В ПАРАЛЛЕЛЬНЫХ ГРУППАХ «ТЮЛЬПАН»)

[1]ЧОУ ДПО «Академия медицинского образования имени Ф.И. Иноземцева», Санкт-Петербург, Россия
[2]ГБУЗ Тюменской области «Перинатальный центр», Тюмень, Россия
[3]ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Тюмень, Россия

Распространенность хронического эндометрита (ХЭ) в общей популяции варьирует от 14,1 до 24,4%. ХЭ потенциально связан с неудачными репродуктивными исходами.

Цель: *Повысить эффективность комплексного лечения в прегравидарном периоде пациенток с ХЭ и нарушением репродуктивной функции с использованием комплекса экзогенных природных противомикробных пептидов и цитокинов и оценить его влияние на частоту наступления беременностей, их течение и исходы.*

Материалы и методы: *Дизайн – открытое проспективное рандомизированное контролируемое испытание в параллельных группах. Включены 2252 пациентки с ХЭ и бесплодием. Они были разделены на 2 группы (по 1126 человек); в группе I применяли антибактериальную (АБ) терапию и комплекс экзогенных природных противомикробных пептидов и цитокинов (Суперлимф), в группе II – только АБ. Выделены 2 подгруппы: в IA и IIA – в составе комплексной терапии пациентки получали гестагены, в IБ и IIБ – не получали.*

Результаты: *Общая частота наступления беременности в течение 6 месяцев после лечения составила 44,9% против 26,1% в I и II группах соответственно, p=0,0001. Использование препарата Суперлимф и АБ способствовало увеличению шансов наступления беременности в 1,5 раза (ОР=1,58; 95% ДИ 1,40–1,78) по сравнению с терапией АБ вне зависимости от приема прогестерона. Прием Суперлимфа/прогестерона/АБ связан с увеличением частоты наступления беременности почти в 3 раза у пациенток с продолжительностью бесплодия 5 лет и более по сравнению с теми, кто получал только прогестерон/АБ – 19,6 против 11,2%, p<0,001 (ОР=2,91; 95% ДИ 1,55–5,47). Спонтанное наступление беременности наблюдалось в I группе у 33,7% пациенток, во II – у 17,4%, p=0,0001 (ОР=1,93; 95% ДИ 1,66–2,25), после ЭКО – у 11,2 и 8,5%, p=0,04 (ОР=1,31; 95% ДИ 1,02–1,69) соответственно. Показатель живорождения составил 37,3 и 21,1% соответственно, p<0,001 (ОР=1,77; 95% ДИ 1,55–2,03). Прием прогестерона в прегравидарном периоде у пациенток с ХЭ не способствовал увеличению частоты наступления беременности и живорождений. Комплекс Суперлимф/прогестерон/АБ способствовал снижению риска выкидышей в ранние сроки в 6,3 раза по сравнению с применением только АБ (ОР=0,16; 95% ДИ 0,08–0,33; p<0,001) и в 4,5 раза – по сравнению с прогестероном и АБ (ОР=0,22; 95% ДИ 0,11–0,44; p<0,001). На частоту выкидышей в поздние сроки ни один из вариантов лечения не оказывал статистически значимого влияния. Общая частота преждевременных родов в I и II группах составила 9,3 против 16,7% соответственно, p=0,04, с уменьшением риска рождения недоношенного ребенка в почти в 2 раза (ОР=0,56; 95% ДИ 0,38–0,81). Комплекс Суперлимф/прогестерон/АБ уменьшал риск преждевременных родов в 2,5 раза по сравнению с только АБ (ОР=0,39; 95% ДИ 0,23–0,66; p<0,001), а также способствовал снижению в 2 раза риска преэклампсии (ОР=0,51; 95% ДИ 0,28–0,93; p=0,004), гипоксии (ОР=0,49; 95% ДИ 0,25–0,96; p=0,05) и задержки роста плода (ОР=0,43; 95% ДИ 0,21–0,88; p=0,03).*

Заключение: *Лечение ХЭ с использованием препарата «Суперлимф» в дозе 25 ЕД курсом 20 дней одновременно с АБ и прогестероном во вторую фазу цикла в прегравидарном периоде обладает высокой клинической эффективностью и увеличивает шансы наступления беременностей с улучшением их исходов – снижением риска преэклампсии, гипоксии и задержки роста плода, самопроизвольных выкидышей в ранние сроки, преждевременных родов и увеличением частоты живорождений по сравнению с пациентками, получавшими только АБ-терапию.*

Pionka media

Ключевые слова: *хронический эндометрит, репродуктивная функция, бесплодие, иммунитет, цитокины, Суперлимф.*

Вклад авторов: Дикке Г.Б. – анализ результатов статистической обработки клинического материала и их интерпретация, поиск литературных источников, написание статьи и ее редактирование после рецензирования; Суханов А.А. – сбор клинического материала, формирование электронной базы данных; Остроменский В.В., Дикке Г.Б. – разработка концепции, дизайна и программы исследования, руководство в ходе исследования; Кукарская И.И. – организация исследования на клинической базе, проверка электронной базы данных на готовность к анализу.
Конфликт интересов: Авторы сообщают об отсутствии конфликта интересов и гарантируют, что статья является оригинальной работой авторов.
Финансирование: ООО «Биотехфарм» (Москва, Россия) предоставил образцы препарата «Суперлимф».
Одобрение Этического комитета: Исследование получило положительное заключение локального Комитета по этике (окончательная версия протокола v 3.0 от 20 июля 2019 г.).
Согласие пациентов на публикацию: Пациенты подписали информированное согласие на публикацию своих данных.
Обмен исследовательскими данными: Данные, подтверждающие выводы этого исследования, доступны по запросу у автора, ответственного за переписку, после одобрения ведущим исследователем.

Для цитирования: Дикке Г.Б., Суханов А.А., Остроменский В.В., Кукарская И.И. Течение и исходы беременности у пациенток с хроническим эндометритом и нарушением репродуктивной функции, получавших комплексное лечение с использованием препарата «Суперлимф» (рандомизированное контролируемое испытание в параллельных группах «ТЮЛЬПАН»). Акушерство и гинекология. 2023; 4: 132-144
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.74

©A group of authors, 2023

G.B. DIKKE[1], A.A. SUKHANOV[2,3], V.V. OSTROMENSKY[1], I.I. KUKARSKAYA[2,3]

COURSE AND OUTCOMES OF PREGNANCY IN PATIENTS WITH CHRONIC ENDOMETRITIS AND IMPAIRED REPRODUCTIVE FUNCTION AFTER RECEIVING COMPLEX TREATMENT WITH DRUG SUPERLYMPH: RANDOMIZED CONTROL TRIAL IN PARALLEL GROUPS "TULIP"

[1]F.I. Inozemtsev Academy of Medical Education, St. Petersburg, Russia
[2]Perinatal Centre of Tyumen region, Tyumen, Russia
[3]Tyumen State Medical University, Ministry of Health of Russia, Tyumen, Russia

The prevalence of chronic endometritis (CE) in the general population varies from 14.1 to 24.4%. CE is potentially associated with poor reproductive outcomes.
Objective: *To increase the effectiveness of complex treatment in the preconception period of patients with CE and impaired reproductive function using a complex of exogenous natural antimicrobial peptides and cytokines and to evaluate the effect of the treatment on the pregnancy rate, course and outcomes.*
Materials and methods: *This was an open prospective randomized controlled trial in parallel groups which included 2252 patients with CE and infertility. The patients were divided into two groups (1126 people in each): antibacterial (AB) therapy and a complex of exogenous natural antimicrobial peptides and cytokines (Superlymph) were administered in group I, and only AB therapy was used in group II. Two subgroups were identified: the patients received progestogens as part of complex therapy in groups IA and IIA, and they did not receive progestogens in groups IB and IIB.*
Results: *The overall pregnancy rate within 6 months after treatment was 44.9% versus 26.1% in groups I and II, respectively, p=0.0001. The use of Superlymph and AB increased the chances of pregnancy by 1.5 times (RR=1.58, 95% CI 1.40–1.78) compared with AB therapy, regardless of progesterone intake. After taking Superlymph/progesterone/AB, pregnancy rate increased almost 3-fold in patients with infertility for five years or more, compared with those who received only progesterone/AB, 19.6 vs. 11.2%, p<0.001 (RR=2.91, 95% CI 1.55–5.47). Spontaneous pregnancy was observed in 33.7% of patients in group I, and in 17.4% in group II, p=0.0001 (RR=1.93, 95% CI 1.66–2.25); after IVF it was in 11.2% and 8.5%, p=0.04 (RR=1.31, 95% CI 1.02–1.69), respectively. The live birth rate was 37.3 and 21.1%, respectively, p<0.001 (RR=1.77, 95% CI 1.55–2.03). The Superlymph/progesterone/AB complex reduced the risk of early miscarriage by 6.3 times compared with AB alone (RR=0.16, 95% CI 0.08–0.33, p<0.001) and 4.5 times compared with progesterone and AB (RR=0.22, 95% CI 0.11–0.44, p<0.001). None of the treatment options had a statistically significant effect on late miscarriage rate. The overall incidence of preterm birth in groups I and II was 9.3 vs. 16.7%, respectively, p=0.04; the risk of having a premature baby was decreased almost twice (RR=0.56, 95% CI 0.38–0.81). The Superlymph/progesterone/AB complex reduced the risk of preterm birth by 2.5 times compared with AB alone (RR=0.39, 95% CI 0.23–0.66, p<0.001) and also reduced the risk of preeclampsia (RR=0.51, 95% CI 0.28–0.93, p=0.004), hypoxia (RR=0.49, 95% CI 0.25–0.96, p=0.05) and fetal growth retardation (RR=0.43, 95% CI 0.21–0.88, p=0.03) by two times.*

Bionika media

Conclusion: *The treatment of CE with Superlymph at a dose of 25 IU for 20 days simultaneously with antibiotics and progesterone in the second phase of the cycle in the preconception period has high clinical efficacy and increases the chances of pregnancy with improved outcomes; it decreases the risk of preeclampsia, hypoxia and fetal growth retardation, spontaneous miscarriages in early terms, preterm birth and it increases the frequency of live births compared with patients who received only AB therapy.*

Keywords: *chronic endometritis, reproductive function, infertility, immunity, cytokines, Superlymph.*

Authors' contributions: Dikke G.B. – analysis of the results of statistical processing of clinical material and their interpretation, search for literary sources, writing an article and editing it after peer review; Sukhanov A.A. – collection of clinical material, formation of an electronic database; Ostromensky V.V., Dikke G.B. – development of the concept, design and program of the study, supervision during the study; Kukarskaya I.I. – arrangement of the study on a clinical basis, checking the electronic database for readiness for analysis.
Conflicts of interest: The authors report no conflicts of interest and guarantee that the article is the original work of the authors.
Funding: The samples of the drug Superlymph were provided by Biotechpharm LLC (Moscow, Russia).
Ethical Approval: The study was approved by the local research ethics committee (the final version of the protocol v3.0 dated July 20, 2019).
Patients' Consent for Publication: The patients provided an informed consent for the publication of their data.
Authors' Data Sharing Statement: The data supporting the findings of this study are available on request from the corresponding author after approval from the principal investigator.

For citation: Dikke G.B., Sukhanov A.A., Ostromensky V.V., Kukarskaya I.I. Course and outcomes of pregnancy in patients with chronic endometritis and impaired reproductive function after receiving complex treatment with drug Superlymph: randomized control trial in parallel groups "TULIP". Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2023; (4): 132-144 (in Russian)
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.74

Хронический эндометрит (ХЭ) характеризуется локальным воспалением слизистой оболочки матки инфекционной природы, инфильтрацией плазмоцитами стромы эндометрия и распространенностью в общей популяции от 14,1 до 24,4% [1, 2]. Исследования, проведенные за последнее десятилетие, выявили потенциальную связь между ХЭ и неудачными репродуктивными исходами. Так, ХЭ обнаруживается у женщин с бесплодием неясной этиологии с частотой 2,8–56,8%, с привычным невынашиванием беременности (ПНБ) – в 9,3–68,3% наблюдений, при повторных неудачах имплантации (ПНИ) – в 7,7–67,5% случаев [3–7]. У пациенток с ХЭ существенно ниже, по сравнению с женщинами без ХЭ, частота наступления беременности (30,8% против 63,0%) и живорождений (7,7% против 51,9% соответственно) [8]. McQueen D.B. et al. также отмечают меньшую частоту живорождений у пациенток с ПНБ (67,6% против 87,1% соответственно) [9]. Нарушения репродуктивной функции при ХЭ исследователи связывают с лейкоцитарной инфильтрацией и изменением рецептивности эндометрия в результате активации местной секреции цитокинов и хемокинов, нарушением децидуализации и васкуляризации эндометрия, измененной сократительной активностью матки [10].

В литературе отмечаются различные подходы к лечению ХЭ. За рубежом широко обсуждается антибактериальная (АБ) терапия заболевания, тогда как отечественные исследователи предлагают двухэтапный подход с проведением элиминации условно-патогенных и патогенных микроорганизмов, а также снижением активности вирусов на первом этапе с последующим восстановлением морфофункционального потенциала эндометрия, гемодинамики и активности рецепторного аппарата – на втором [11, 12].

На сегодняшний день получены сведения об эффективности АБ-терапии ХЭ высокой степени доказательности. Систематический обзор и метаанализ (12 рандомизированных контролируемых испытаний (РКИ)) показали излечение ХЭ с помощью АБ в 87,9% наблюдений с показателем живорождения 62,4% [13]; метаанализ исходов ЭКО (10 РКИ) продемонстрировал увеличение частоты живорождений в 5 раз, что было сопоставимо с женщинами без ХЭ [14], а метаанализ (12 РКИ) убедительно показал, что у пациенток с излеченным ХЭ показатели частоты клинической беременности и коэффициента рождаемости были существенно выше по сравнению с пациентками с персистирующим ХЭ (отношение шансов (ОШ) 9,75 и 6,82 соответственно) [11].

В настоящее время исследования, изучающие возможность улучшения репродуктивных исходов у пациенток с ХЭ, во всем мире направлены на оценку взаимодействия микробиоты эндометрия с иммунной системой и активации иммунопатологических процессов как причины нарушений имплантации. Аутоиммунная природа ХЭ не находит подтверждения в современных исследованиях [15]. Напротив, обнаружено, что в эндометрии присутствуют иммунокомпетентные клетки (лимфоциты, Т-клетки хелперы и другие), которые секретируют цитокины, представляющие собой пептидные информационные молекулы, которые способствуют миграции макрофагов и натуральных киллеров (NK-клеток) из периферической крови к эндометрию. Повышенная секреция провоспалительных цитокинов Т-хелперами (Th) 1, вероятно, оказывает негативное влияние на имплантацию и инвазию клеток трофобласта. Преобладающая популяция Th2 (противовоспалительных) и Т-регуляторных (Treg) клеток, наоборот, способствует лучшему исходу беременности [16, 17]. Присутствие вирусов также вносит серьезные изменения в иммунный статус. Отмечаются увеличение числа цитотоксических NK-клеток, направленных на уничтожение клеток, пораженных вирусами, и активация клеток, экспрессирующих $CD16^+$ (рецептор к иммуноглобулину G),

Biomika media

продуцирующих цитокины и цитотоксические факторы к клеткам эндометрия и трофобласта, что создает условия, неблагоприятные для имплантации, и может препятствовать наступлению беременности или способствовать раннему выкидышу [18].

Нарушения функции иммунной системы и иммунных механизмов толерантности матери к полуаллогенному плоду считаются потенциально модифицируемыми причинами бесплодия, ПНИ и ПНБ [19]. Применение иммуномодулирующих средств в попытке добиться успешной беременности при данных состояниях рассматривается учеными как перспективное направление и активно изучается. Авторы систематического обзора и метаанализа 53 исследований, в которых применялись средства специфической иммуномодулирующей терапии, выполненного в 2022 г., пришли к заключению, что для некоторых подгрупп пациентов с бесплодием, ПНИ и ПНБ их использование может быть полезным [20]. Эффективность ряда иммуномодулирующих средств, используемых за рубежом, была оценена в сетевом метаанализе 16 РКИ среди пациенток с ПНИ. Эффективность была наилучшей при внутриматочном введении мононуклеарных клеток периферической крови (МПКП) в отношении живорождения (ОШ=2,35) и аутологичной богатой тромбоцитами плазмы – в отношении частоты имплантации (ОШ=2,81) по сравнению с другими средствами [21]. Другой сетевой метаанализ 21 РКИ продемонстрировал схожие оценки в повышении живорождения для МПКП (отношение рисков (ОР)=2,96), а также для препарата рапамицин (ОР=3,55) по сравнению с плацебо [22].

В 46 отечественных публикациях, найденных на сайте eLIBRARY.RU за 2018–2023 гг. по ключевым словам «хронический эндометрит», «иммуномодулирующая терапия», «цитокины», обсуждаются вопросы взаимосвязи воспалительных и иммунологических изменений при ХЭ, повышения эффективности лечения; из них 8 статей посвящены изучению эффективности комплекса экзогенных природных противомикробных пептидов и цитокинов, являющегося средством, получаемым из мононуклеарных клеток периферической крови (лейкоцитов крови свиней). В исследованиях показано его положительное влияние на элиминацию возбудителей, частоту разрешения ХЭ, экспрессию определенных генов и частоту наступления беременности [23–25]. Однако оценка проведенного лечения по конечным результатам (течение беременности, ее исходы, частота живорождения, состояние новорожденного) проведена только в одной работе небольшой мощности (76 пациенток) [26].

Результаты вышеуказанных зарубежных и отечественных исследований свидетельствуют о необходимости дальнейшего изучения данной проблемы и проведения качественных РКИ для получения доказательств высокого уровня.

Цель исследования: повысить эффективность комплексного лечения в прегравидарном периоде пациенток с ХЭ и нарушением репродуктивной функции с использованием комплекса экзогенных природных противомикробных пептидов и цитокинов и оценить его влияние на частоту наступления беременностей, их течение и исходы.

Материалы и методы

Дизайн. Проспективное открытое РКИ в параллельных группах. Дизайн был открытым для участников и клиницистов, слепым – для статистика и специалиста, проводившего анализ полученных данных, которые не были связаны с ведением пациенток, участвующих в исследовании, для создания условий независимой оценки результатов.

Организация исследования. Набор материала и наблюдение проводились с сентября 2019 по февраль 2023 гг. на базе женской консультации ГБУЗ ТО «Перинатальный центр» (Тюмень, Россия). Окончательные сведения о живорождениях были доступны в феврале 2023 г. Протокол исследования подготовлен с учетом положений Хельсинкской декларации Всемирной Медицинской Ассоциации (пересмотр 64-й Генеральной ассамблеи WMA, г. Форталеза, Бразилия, 2013 г.), документа «Международные этические рекомендации по проведению биомедицинских исследований с участием людей» (International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects) Совета международной организации медицинских наук (ред. 2002 г.), Национального стандарта РФ ГОСТ Р52379-2005 «Надлежащая клиническая практика» (2005 г.), других законодательных и нормативных документов РФ. Все пациентки подписали информированное добровольное согласие на участие в исследовании после предоставления им устных и письменных объяснений относительно исследования.

Исследование получило название ТЮЛЬПАН (аббревиатура от: **ТЮ**менский перината**ЛЬ**ный центр, течение и исходы беременности у **ПА**циенток с хроническим э**Н**дометритом).

Исследование получило положительное заключение локального Комитета по этике (окончательная версия протокола v3.0 от 20 июля 2019 г.).

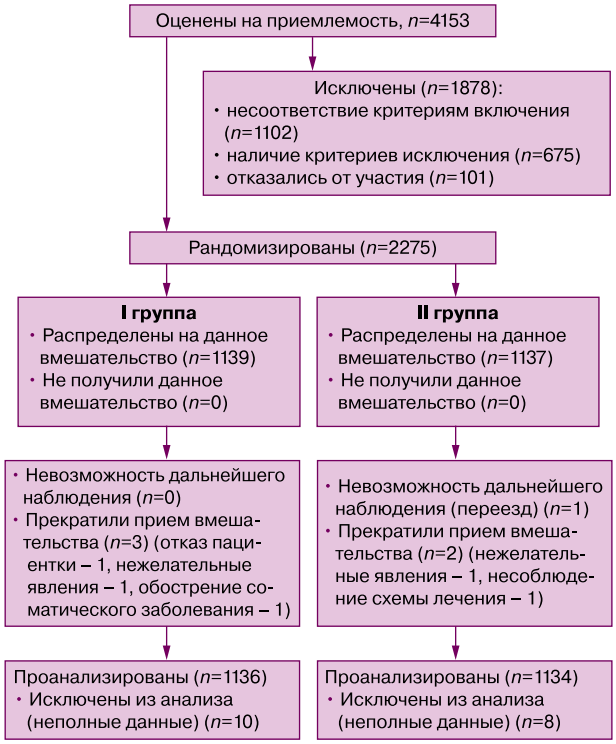
Контингент. Оценены на приемлемость участия в исследовании 4153 пациенток с бесплодием, обусловленным ХЭ. Набор пациенток осуществлялся из числа женщин, обратившихся в женскую консультацию Тюменского перинатального центра с жалобами на отсутствие беременностей в течение 1–10 лет, которые до включения в настоящее исследование прошли обследование с целью установления причины бесплодия (рисунок).

Расчет выборки не требовался, так как в исследование были включены все пациентки, обратившиеся за медицинской помощью и отвечавшие критериям включения, за указанный период.

Критерии включения: возраст 18–45 лет; наличие маточной формы бесплодия (N97.2 Женское бесплодие маточного происхождения, дефект имплантации яйцеклетки) с гистологически и иммуногистохимически подтвержденным диагнозом ХЭ (N71.1 Хроническая воспалительная болезнь матки); наличие вирусовыделения (вирусы группы герпеса, папилломы человека); проходимые маточ-

Bionika media

Рисунок. Блок-схема дизайна исследования



ные трубы; отсутствие гипоплазии эндометрия (М-эхо более 8 мм в первой фазе менструального цикла); овуляторный менструальный цикл; изокоагуляция крови; отсутствие противопоказаний к применяемым лекарственным средствам; информированное согласие пациентки.

Критерии исключения: мужской фактор бесплодия (тератозооспермия III–IV степени), гинекологические заболевания (миома матки, эндометриоз, кисты яичников, интраэпителиальные поражения шейки матки, в том числе в анамнезе), пороки развития, иные причины бесплодия, инфекции, передающиеся половым путем, и/или инфекционно-воспалительные заболевания нижнего отдела полового тракта в течение последних 6 месяцев; тяжелые соматические заболевания, резус-отрицательная кровь; повышенная индивидуальная чувствительность к компонентам применяемых лекарственных препаратов.

Рандомизация. Рандомизация выполнялась на 2 группы методом генерации случайной последовательности распределения с помощью таблицы случайных чисел с вероятностью попадания в группы, равной 50%, использовался метод сокрытия случайной последовательности с помощью конвертов. Пациентки I группы (*n*=1126) применяли АБ-терапию и комплекс экзогенных природных противомикробных пептидов и цитокинов; пациентки II группы (*n*=1126) получали только АБ-терапию. В группах были выделены по две равные подгруппы (также методом рандомизации): IA и IIA – получавшие в составе комплексной терапии гестагены и IБ и IIБ – не получавшие гестагены.

Методы лечения. АБ-терапия включала таблетки диспергируемые доксициклина моногидрат (Юнидокс Солютаб, «ЗиО-Здоровье», Россия) по 100 мг 2 раза в день в течение 10 дней; комбинированный препарат, содержащий неомицина сульфата 100 мг, тернидазола 200 мг, нистатина 100 000 ЕД и преднизолона метасульфобензоата натрия 3 мг (Тержинан, Laboratoires Bouchara-Recordati, Франция) по 1 таблетке во влагалище утром 10 дней; далее после АБ-лечения – пробиотик, содержащий лактобактерии не менее $1\times10^{7\text{-}8}$ КОЕ по 1 вагинальной капсуле утром в течение 10 дней.

Иммуномодулирующая терапия проводилась комплексом экзогенных природных противомикробных пептидов и цитокинов (МНН: белково-пептидный комплекс из лейкоцитов крови свиней – Суперлимф, ООО «Альтфарм», Россия) суппозитории по 25 ЕД 1 раз в день вагинально вечером в течение 20 дней.

Терапия гестагенами включала дидрогестерон (Дюфастон, Abbott Biologicals B.V., Нидерланды) по 1 таблетке 10 мг 1 раз в день 10 дней с 15-го по 24-й дни менструального цикла на протяжении 1–6 циклов (до наступления беременности).

Все лекарственные препараты использовали в соответствии с действующими инструкциями по медицинскому применению, опубликованными в Реестре лекарственных средств (https://www.rlsnet.ru/).

Беременность планировалась после завершения лечения и процедур контрольного обследования в следующем цикле на фоне продолжающейся терапии дидрогестероном во вторую фазу цикла.

Гипотеза. Комплексное лечение пациенток с ХЭ и бесплодием, включающее Суперлимф, прогестерон и антибиотик, превосходит по своей эффективности только АБ-терапию в частоте наступления клинической беременности и живорождений.

Комплаенс и выбывание из исследования. Соблюдение пациентками режима приема лекарственных препаратов оценивалось путем «подсчета таблеток/суппозиториев», возвращенных участниками врачу-исследователю после окончания курса лечения. Соблюдение схемы лечения (комплаентность) определялось как прием более 80% исследуемых препаратов с даты распределения до окончания курса лечения.

Критерии выбывания: добровольный отказ пациентки от участия в исследовании, прием менее 80% исследуемых препаратов на курс, появление психотических симптомов, развитие одного из критериев невключения во время участия в исследовании, нарушение процедур протокола, развитие нежелательного явления, вызывающего неприемлемый риск для здоровья пациентки в случае продолжения ее участия в исследовании, возникновение или обострение сопутствующих соматических заболеваний, не связанных с приемом лекарственных препаратов, вызывающих необходимость в изменении процедур терапии и наблюдения, несовместимых с протоколом клинического исследования, беременность.

Методы обследования. Применялось комплексное обследование пациенток с использованием клинических, принятых в гинекологии, и лабораторных методов. Оценку проводили до включения пациенток в исследование и начала лечения. Методом

Bionika media

опроса проводили сбор данных и оценивали социальные показатели, общий и гинекологический анамнез. Проводили визуализацию шейки матки в зеркалах и бимануальное гинекологическое исследование по общепринятой методике. Выполняли микроскопию мазков влагалищного содержимого (окраска по Граму, увеличение ×40 и ×100); использовали метод амплификации нуклеиновых кислот (полимеразная цепная реакция) в режиме реального времени для идентификации вирусов и исключения инфекций, передаваемых половым путем (Фемофлор, ООО «ДНК-технологии», Россия); морфологическое исследование аспиратов эндометрия (окраска гематоксилином и эозином, увеличение ×400), иммуногистохимическое исследование с окраской синдеканом-1 для определения плазмоцитов ($CD138^+$) (ИФА набор Syndecan-1/CD138, CD138, SDC1) /Human Syndecan-1/CD138(SDC1) ELISA Kit; CUSABIO BIOTECH Co., Ltd., Китай). Положительной считали реакцию при визуализации одной плазматической клетки в 10 случайных полях зрения при увеличении ×400. Оценивалось наличие/отсутствие побочных эффектов (безопасность лечения) на основании дневников самонаблюдения.

Наблюдение. Пациентки находились под наблюдением в течение 6 месяцев после лечения для оценки частоты наступления беременности, затем – на протяжении беременности до родов для получения катамнестических сведений о первичных и вторичных результатах лечения и их сравнения между группами.

Оценка результатов. Первичные результаты – частота наступления клинической беременности в течение 6 месяцев после лечения (визуализация плодного яйца по данным ультразвукового исследования в сроке 6–8 недель) и частота живорождения (в срок 24^0–33^6 и 34^0 недель и более). Вторичные результаты – частота и гестационный срок выкидышей (до 23^6 недель), преждевременных (24^0–37^6 недель) и срочных родов (38^0–41^6 недель), особенности течения беременности (частота преэклампсии, преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты, гипоксия и задержка роста плода, антенатальная гибель плода), состояние новорожденного (вес, оценка по Апгар на 1-й и 5-й минуте, неврологические нарушения). Оценивались также показатели нормализации микробиоценоза во влагалище и частота разрешения ХЭ по данным морфологического и иммуногистохимического исследований (критерий – отсутствие плазматических клеток) в следующем цикле после окончания лечения препаратом «Суперлимф». Регистрировались и анализировались нежелательные явления. Результаты регистрировались путем выкопировки сведений из индивидуальных карт беременной и родильницы (уч. форма № 111/у-20), медицинских карт беременной, роженицы и родильницы, получающей медицинскую помощь в стационарных условиях (№ 096/у-20), и историй развития новорожденных (№ 097-1/у-97).

Полученные результаты были анонимизированы и занесены в электронную базу данных. Анализ проводился после того, как все соответствующие результаты были введены и проверены как готовые к анализу. Сведения о пациентках с неполными данными были удалены. Количество пациенток в группах было уравнено. В окончательный анализ по основному критерию оценки (частота живорождений) были включены 2252 пациентки.

Статистический анализ

Статистический анализ полученных данных осуществляли при помощи пакета программ Statistica for Windows 10.0 (StatSoft Inc., США). Распределение признаков оценивали при помощи критерия Колмогорова–Смирнова. Нормально распределенные непрерывные переменные определялись как средние значения (M) со стандартными отклонениями (SD), в противном случае представлялись медианы (Me) с межквартильными диапазонами (Q1; Q3). 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 критерия χ^2. При сравнении более двух групп использовали поправку Бонферрони. Принят уровень значимости $p<0,05$ при уровнях ошибки первого и второго рода: $\alpha=5\%$ и $\beta=20\%$ соответственно. Анализ проводили в зависимости от назначенного вмешательства (intention-to-treat analysis). Взаимосвязь лечебного фактора и исхода оценивали по величине ОР с вычислением 95% ДИ по методу Woolf.

Результаты

Общие сведения о пациентках

Возраст пациенток варьировал от 18 до 45 лет, Me=36 (33–38) лет. Социальная и клиническая характеристики пациенток представлены в таблице 1.

Анализ таблицы 1 показал различия пациенток между группами I и II по уровню образования и статусу работающих, по остальным параметрам – отсутствие статистически значимых различий. Индивидуальные показатели физикального осмотра по органам и системам у пациенток обеих групп были сопоставимы.

Оценка эффективности лечения

Первичные исходы представлены в таблице 2. Общая частота наступления беременности в течение 6 месяцев после лечения составила 44,9% (505/1126) против 26,1% (294/1126) в I и II группах соответственно, $p=0,0001$.

Комплексная терапия ХЭ с использованием препарата «Суперлимф» и АБ способствовала увеличению шансов наступления беременности в 1,5 раза (ОР=1,58; 95% ДИ 1,40–1,78) по сравнению с терапией без него вне зависимости от приема прогестерона.

Добавление только прогестерона к АБ-терапии без применения Суперлимфа не оказывало влияния на частоту наступления беременности, которая составила 28,8% против 23,5% (162/1126 и 132/1126 в группах IIA и IIБ соответственно, $p=0,07$) вне зависимости от продолжительности бесплодия (ОР=1,22; 95%

Bionika media

Таблица 1. Социальная и клиническая характеристики пациенток, *n* (%)

Показатели	IA	IБ	IIA	IIБ	*p*
	n=563	*n*=563	*n*=563	*n*=563	
Образование и социальный статус					
Среднее	88 (16)	93 (17)	39 (7)	89 (16)	**<0,001**
Средне-специальное	293 (52)	222 (39)	313 (56)	300 (53)	
Высшее, ученая степень	182 (32)	248 (44)	211 (37)	174 (31)	
Работает	388 (69)	395 (70)	436 (77)	376 (67)	**<0,001**
Домохозяйка	175 (31)	168 (30)	127 (23)	187 (33)	
Семейное положение					
Замужем, гражданский брак	320 (57)	321 (57)	331 (59)	316 (56)	0,74
Не замужем, разведены, вдовы	243 (43)	242 (43)	232 (41)	247 (44)	
Отягощающие факторы					
Отягощенная наследственность	277 (49)	273 (48)	293 (52)	286 (51)	0,63
Наличие профессиональных вредностей	127 (23)	123 (22)	134 (24)	137 (24)	0,75
Менструальная и репродуктивная функции					
Менархе до 14 лет	228 (40)	247 (44)	193 (34)	236 (42)	0,07
Менархе в 14 лет и старше	335 (60)	316 (56)	370 (66)	327 (58)	
Продолжительность менструаций ⩾9 дней	18 (3)	20 (4)	16 (3)	17 (3)	0,92
Продолжительность менструального цикла 39 и более дней	15 (3)	18 (3)	12 (2)	16 (3)	0,74
Объем менструаций 5 мл и менее	28 (5)	22 (4)	24 (4)	27 (5)	0,82
Объем менструаций 80 мл и более	68 (12)	63 (11)	63 (11)	65 (12)	0,96
Нерегулярный характер менструаций	50 (9)	49 (9)	47 (8)	45 (8)	0,95
Коитархе до 18 лет	54 (10)	52 (9)	55 (10)	57 (10)	0,97
Коитархе в 18 лет и старше	509 (90)	511 (91)	508 (90)	506 (90)	
Беременностей не было	352 (63)	364 (65)	355 (63)	359 (64)	0,89
Беременности были	211 (37)	199 (35)	208 (37)	204 (36)	
Одни роды	105 (19)	109 (19)	107 (19)	106 (19)	0,99
Двое родов	106 (19)	110 (20)	114 (20)	118 (21)	0,83
Аборты	176 (31)	163 (29)	191 (34)	145 (26)	0,21
Выкидыши	71 (13)	68 (12)	56 (10)	62 (11)	0,51
Контрацепция					
Не использовала	124 (22)	125 (22)	131 (23)	130 (23)	0,95
Презерватив	272 (48)	279 (50)	271 (48)	277 (49)	0,97
Прерванный половой акт	98 (17)	91 (16)	96 (17)	101 (18)	0,88
Комбинированные оральные контрацептивы	69 (13)	68 (12)	65 (12)	55 (10)	0,54
Гинекологические заболевания в анамнезе					
Воспалительные заболевания органов малого таза	52 (9)	58 (10)	63 (11)	61 (11)	0,73
Инфекции, передаваемые половым путем	265 (47)	264 (47)	262 (47)	264 (47)	0,99
Оперативные вмешательства на органах малого таза	342 (61)	346 (61)	345 (61)	347 (61)	0,16
Соматические заболевания в анамнезе					
Отсутствуют	352 (63)	359 (64)	356 (63)	354 (63)	0,98
Болезни органов дыхания	43 (7)	40 (7)	39 (7)	40 (7)	0,97
Болезни органов пищеварения	70 (12)	59 (10)	57 (10)	57 (10)	0,54
Болезни сердечно-сосудистой системы	108 (19)	115 (20)	100 (18)	112 (20)	0,70

Примечание: разность показателей оценивалась по критерию χ^2 с поправкой Бонферрони (критический уровень значимости $p \leqslant 0{,}017$ при сравнении трех групп).

Bionika media

Таблица 2. Частота наступления беременности и живорождений, *n* (%)

Параметры	I, *n*=1126		$p_{IA-IБ}$	II, *n*=1126		$p_{IIA-IIБ}$	$p_{IA-IIБ}$	p_{IA-IIA}	$p_{IБ-IIБ}$
	I А, *n*=563	I Б, *n*=563		IIА, *n*=563	IIБ, *n*=563				
Беременность наступила, всего	287 (51,0)	218 (38,7)	**<0,001**	162 (28,8)	132 (23,5)	0,05	<0,0001	<0,001	**<0,001**
спонтанно	201 (35,7)	178 (31,6)	**0,004**	110 (19,5)	86 (15,3)	0,71	0,38	0,72	**0,001**
после ЭКО	86 (15,3)	40 (7,1)	**0,004**	52 (9,2)	46 (8,2)	0,71	0,38	0,72	**0,001**
при бесплодии до 5 лет	232 (80,8)	174 (79,8)	0,86	151 (93,2)	121 (91,7)	0,78	**0,007**	**0,005**	**0,05**
при бесплодии 5 лет и более	55 (19,2)	44 (20,2)	0,86	11 (6,8)	11 (8,3)	0,78	**0,007**	**0,005**	**0,05**
Живорождение (от числа беременностей), всего	257 (89,6)	163 (77,8)	**<0,0001**	134 (82,7)	103 (78,0)	0,39	**0,003**	**0,05**	0,57
23^6–33^6 нед.	16 (5,6)	9 (4,1)	0,59	19 (11,7)	25 (18,9)	0,12	<0,0001	0,42	<0,0001
34^0–37^6 нед.	19 (6,6)	20 (9,2)	0,37	7 (4,3)	6 (4,6)	0,85	0,54	0,43	0,16
38^0–41^6 нед.	222 (77,4)	134 (61,5)	**0,0002**	108 (66,7)	72 (54,6)	**0,05**	**<0,0001**	0,09	0,24
при бесплодии до 5 лет	205 (71,4)	125 (57,3)	**<0,0001**	127 (78,4)	87 (65,9)	**<0,001**	**0,004**	0,27	**<0,001**
при бесплодии 5 лет и более	52 (18,1)	38 (17,4)	0,72	7 (4,3)	16 (12,1)	**0,02**	0,38	**0,0004**	0,0002

Примечание: разность показателей оценивалась по критерию χ^2.

ДИ 0,99–1,52). Напротив, включение препаратов Суперлимф и прогестерон в комплексную терапию несколько увеличивало шансы на наступление беременности, составив 51,0% против 38,7% без прогестерона (287/1126 и 218/1126 в группах IA и IБ соответственно, *p*<0,001) с ОР=1,37 (95% ДИ 1,13–1,54).

Спонтанное наступление беременности наблюдалось в I группе у 33,7% (379/1126) пациенток, во II – у 17,4% (196/1126), *p*=0,0001, с увеличением шанса в 2 раза соответственно (ОР=1,93; 95% ДИ 1,66–2,25); после ЭКО – у 11,2% (126/1126) и 8,5% (96/1126), *p*=0,04 (ОР=1,31; 95% ДИ 1,02–1,69) соответственно. Суперлимф в сочетании с прогестероном и АБ (IA) увеличивал шансы наступления беременности после ЭКО в 1,5 раза по сравнению с приемом Суперлимф/АБ (IБ) (ОР=1,48; 95% ДИ 1,12–1,95, *p*=0,004). Суперлимф/АБ (IБ) по сравнению с прогестероном/АБ (IIA) увеличивал шансы наступления беременности после ЭКО в 2 раза (ОР=2,01; 95% ДИ 1,57–2,57; *p*=0,001). То есть в программах ЭКО Суперлимф оказывал более выраженное влияние на результат, чем прогестерон. Прием прогестерона/АБ (IIA) не увеличивал шансы наступления ни спонтанной беременности, ни после ЭКО по сравнению с приемом только АБ (IIБ) (ОР=1,04; 95% ДИ 0,89–1,23 и ОР=0,92; 95% ДИ 0,67–1,67; *p*=0,71).

Среди пациенток с продолжительностью бесплодия до 5 лет показатель наступления беременности составил 80,4% (406/505) и 88,8% (261/294) в I и II группах соответственно (*p*=0,003) и был ожидаемо ниже при продолжительности бесплодия более 5 лет – 19,6% против 11,2% (99/505 и 33/294 соответственно, *p*<0,001). Выявлена отчетливая связь между приемом Суперлимфа/прогестерона/АБ (IA) с увеличением шансов наступления беременности почти в 3 раза у пациенток с продолжительностью бесплодия 5 лет и более по сравнению с теми, кто получал только прогестерон/АБ (IIA) – ОР=2,91 (95% ДИ 1,55–5,47). Отмечено, что добавление прогестерона к комплексу лечения у пациенток, получавших Суперлимф/АБ в группе IA, по сравнению с пациентками группы IБ не оказывало влияния на этот показатель – 19,2% против 20,2% (55/287 и 44/218 соответственно, *p*=0,76), ОР=0,95 (95% ДИ 0,18–1,35), если бесплодие длилось 5 и более лет.

Показатель живорождения составил в I и II группах 37,3% (420/1126) и 21,1% (237/1126) соответственно, *p*<0,001, с небольшим увеличением шансов на рождение живого ребенка (ОР=1,77; 95% ДИ 1,55–2,03) вне зависимости от приема прогестерона, а также при приеме Суперлимфа/прогестерона/АБ по сравнению с приемом без прогестерона (IA против IБ) (ОР=1,58; 95% ДИ 1,35–1,85), *p*<0,001. При рассмотрении вариантов комплексной терапии оказалось, что рождение живого ребенка в сроках 38^0–41^6 недель положительно зависело от приема Суперлимфа (IA против IIA; ОР=1,26; 95% ДИ 1,11–1,42; *p*=0,0002) и очень слабо зависело от прогестерона (IIA против IIБ; ОР=1,16; 95% ДИ 1,02–1,32; *p*=0,05). Прием Суперлимфа в прегравидарном периоде не оказывал влияния на повышение шансов на живорождение в сроках 22^0–33^6 и 34^0–37^6 недель. Ни один из изученных комплексов терапии не оказывал значимого влияния на живорождение при сроках родов менее 37^6 недель.

При бесплодии 5 лет и более комплексная терапия, включающая Суперлимф, была значительно более эффективна в отношении живорождений, чем без него в I против II – 17,8% (90/505) и 7,8% (23/294) соответственно (ОР=2,28; 95% ДИ 1,48–3,52; *p*<0,001) и IA против IIA (ОР=4,19; 95% ДИ 1,95–9,01; *p*<0,001); тогда как эффект не зависел от приема прогестерона как при использовании Суперлимфа, так и без него (IA против IБ; ОР=1,04; 95% ДИ 0,71–1,52; *p*=0,72 и IIA против IIБ; ОР=1,65; 95% ДИ 0,87–3,15; *p*=0,17).

Таким образом, прием Суперлимфа повышал шансы наступления беременности вне зависимости от приема прогестерона в 2,3 раза, особенно у

Biomedia

пациенток с продолжительностью бесплодия 5 лет и более, увеличив шансы пациенток на беременность в 3,3 раза. Прием прогестерона в прегравидарном периоде у пациенток с ХЭ не способствовал наступлению беременности. Увеличение шансов на рождение живого ребенка в 2 раза отмечено при приеме Суперлимфа у пациенток с доношенной беременностью, особенно при продолжительности бесплодия 5 лет и более – более чем в 3 раза. Прием прогестерона не оказывал влияния на частоту живорождений.

Вторичные исходы представлены в таблице 3. Общая частота выкидышей в ранние и поздние сроки беременности у пациенток, получавших комплексное лечение по поводу ХЭ, составила 12,1% (61/505) против 22,1% (65/294) в I и II группах соответственно (ОР=0,55;4 95% ДИ 0,40–0,75; p=0,01). Применение прогестерона/АБ не оказывало влияния на частоту выкидышей по сравнению с только АБ (IIА и IIБ) (ОР=0,77; 95% ДИ 0,47–1,23; p=0,32).

Комплексная терапия ХЭ с использованием препарата «Суперлимф», прогестерона и АБ (IА) способствовала снижению риска выкидышей в ранние сроки в 6,3 раза по сравнению с применением только АБ (IIБ) (ОР=0,16; 95% ДИ 0,08–0,33; p<0,001), в 3,6 раза – по сравнению с Суперлимфом и АБ без прогестерона (IБ) (ОР=0,28; 95% ДИ 0,14–0,57; p<0,001) и в 4,5 раза – по сравнению с прогестероном и АБ (ОР=0,22; 95% ДИ 0,11–0,44; p<0,001). Применение прогестерона/АБ (IIА) не оказывало влияния на частоту ранних выкидышей по сравнению с АБ (IIБ) (ОР=0,76; 95% ДИ 0,47–1,23; p=0,78).

На частоту самопроизвольных выкидышей в поздние сроки ни один из вариантов лечения не оказывал статистически значимого влияния.

Общая частота преждевременных родов (36^6 недель и менее) в I и II группах составила 9,3% (47/505) против 16,7% (49/294) соответственно, p=0,04, с уменьшением риска рождения недоношенного ребенка в почти в 2 раза (ОР=0,56; 95% ДИ 0,38–0,81). Комплексная терапия ХЭ до зачатия с использованием препаратов «Суперлимф», прогестерон и АБ уменьшала риск преждевременных родов в 2,5 раза по сравнению с только АБ (ОР=0,39; 95% ДИ 0,23–0,66; p<0,001). Другие варианты лечения не оказывали статистически значимого влияния на риск преждевременных родов.

Таким образом, прием Суперлимфа снижал риск выкидышей в 2 раза вне зависимости от приема прогестерона. Прием прогестерона не способствовал продолжению беременности. Комплексное лечение, включавшее Суперлимф, прогестерон и АБ (IА), по сравнению с АБ (IIБ) снижало риск самопроизвольных выкидышей в ранние сроки в 6 раз, преждевременных родов – 2,5 раза, но не оказывало влияния на риск поздних выкидышей.

Комплексное использование препаратов «Суперлимф», прогестерон и АБ (IА) по сравнению с АБ (IIБ) способствовало снижению риска

Таблица 3. Исходы и течение беременностей, состояние новорожденного

Параметры	IА, n=287	IБ, n=218	$p_{IA-IБ}$	IIА, n=162	IIБ, n=132	$p_{IIA-IIБ}$	$p_{IA-IIБ}$	p_{IA-IIA}	$p_{IБ-IIБ}$
Исходы беременности									
СПВ (до 11^6 нед.), n (%)	10 (3,5)	27 (12,4)	<0,001	26 (16,1)	28 (21,2)	0,32	<0,001	<0,001	<0,001
СПВ (12^0–23^6 нед.), n (%)	13 (4,5)	11 (5,1)	0,90	5 (3,1)	6 (4,6)	0,76	0,74	0,52	0,71
ПР (36^6 нед. и менее), n (%)	22 (7,7)	25 (11,5)	0,19	23 (14,2)	26 (19,7)	0,66	0,01	0,04	0,76
Срочные роды (37^0 и более нед.), n (%)	242 (84,3)	153 (70,2)	<0,001	108 (66,7)	72 (54,6)	0,003	<0,001	<0,001	<0,001
Течение беременности									
Преэклампсия, n (%)	20 (7,0)	34 (11,2)	0,003	12 (7,4)	18 (12,1)	0,24	0,004	0,99	0,73
ПОНРП, n (%)	9 (3,1)	7 (3,2)	0,61	11 (6,8)	3 (2,3)	0,13	0,38	0,57	0,20
Гипоксия плода, n (%)	16 (5,6)	15 (6,9)	0,68	18 (11,1)	15 (11,4)	0,41	0,05	0,05	0,21
ЗРП, n (%)	13 (4,5)	10 (4,6)	0,85	11 (6,8)	14 (9,9)	0,46	0,03	0,42	0,05
Антенатальная гибель плода, n (%)	5 (1,7)	1 (0,5)	0,37	1 (0,6)	2 (1,5)	0,86	0,81	0,57	0,16
Состояние новорожденных									
Параметры	**n=257**	**n=163**	**$p_{IA-IБ}$**	**n=134**	**n=103**	**$p_{IIA-IIБ}$**	**$p_{IA-IIБ}$**	**p_{IA-IIA}**	**$p_{IБ-IIБ}$**
Вес при рождении, г	3400 (3200–3600)	3300 (3000–3400)	**<0,001**	3500 (3000–3700)	3400 (2100–3700)	0,25	**0,01**	0,39	**0,01**
Вес менее 2500 г, n (%)	23 (9)	31 (19)	**0,003**	25 (19)	26 (25)	0,22	**0,01**	**0,006**	**0,02**
Апгар 1-я мин., баллы	8 (8–8)	8 (7–8)	0,07	8 (7–8)	8 (7–8)	0,73	0,08	0,07	0,99
Апгар 5-я мин., баллы	8 (8–8)	8 (8–8)	0,33	8 (8–8)	8 (8–8)	0,67	0,11	0,09	0,15

Примечание: разность показателей оценивалась по критерию χ^2, состояние новорожденных – по критерию Манна–Уитни с поправкой на множественность сравнений.
Сокращения: СПВ – самопроизвольный выкидыш, ПР – преждевременные роды, ПОНРП – преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, ЗРП – задержка роста плода.

Bionika media

в 2 раза преэклампсии (ОР=0,51; 95% ДИ 0,28–0,93; *p*=0,004), гипоксии (ОР=0,49; 95% ДИ 0,25–0,96; *p*=0,05) и задержки роста плода (ОР=0,43; 95% ДИ 0,21–0,88; *p*=0,03) (табл. 3). Риск задержки роста плода также реже наблюдался и при приме Суперлимфа/АБ без прогестерона (IБ) по сравнению с АБ (IIБ) (ОР=0,43; 95% ДИ 0,21–0,88; *p*=0,05). Комплекс прогестерон/АБ (IIА) по сравнению только с АБ (IIБ) не влиял на этот показатель (ОР=0,64; 95% ДИ 0,30–1,36; *p*=0,46).

Масса тела детей при рождении колебался от 3000 до 3700 г и в среднем был статистически значимо выше в группе IА по сравнению с другими (*p*<0,001 и 0,01). Частота рождения детей массой менее 2500 г в группах I и II составила 12,9% (54/420) и 21,5% (51/237) соответственно (*p*=0,005; ОР=0,60; 95% ДИ 0,42–0,85), что свидетельствует о снижении риска рождения маловесных детей в 1,7 раза при использовании комплекса Суперлимф/АБ независимо от приема прогестерона. Прием Суперлимфа способствовал снижению риска задержки роста плода как в комплексе с прогестероном/АБ (IА против IIБ), так и без прогестерона (IБ против IIБ) с ОР=0,41 (95% ДИ 0,24–0,49), *p*=0,01 и ОР=0,52 (95% ДИ 0,31–0,88), *p*=0,02 соответственно.

Антенатальная гибель плода не зависела от вариантов восстановительного лечения ХЭ в прегравидарном периоде.

Оценка состояния новорожденных по шкале Апгар на 1-й и 5-й минутах составила в среднем 8 баллов и не зависела от варианта прегравидарной подготовки. Неврологических нарушений у детей при рождении не отмечено в обеих группах.

Нарушения микробиоты влагалища наблюдались у большинства пациенток (90%, 2026/2252) при обследовании до лечения; после него сохранялись у небольшого их количества (18,6%, 419/2252), *p*<0,001 и статистически значимо не различались между группами.

Разрешение ХЭ с отсутствием плазматических клеток в микропрепарате эндометрия наблюдалось в группах I и II в 86,0% (968/1126) и 58,0% (653/1126) соответственно (*p*<0,001; ОР=1,61; 95% ДИ 1,52–1,71) с одновременным снижением выраженности фиброза. Уменьшение лимфоидных инфильтратов происходило в равной степени во всех группах.

Нежелательные эффекты или побочные явления, имеющие клиническое значение, были зарегистрированы только в двух наблюдениях (по одному в каждой из групп), что потребовало прекращения лечения. Оба наблюдения были связаны с выраженной реакцией желудочно-кишечного тракта на прием антибиотика (диспепсия, тошнота, рвота).

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 состояние новорожденных любого из вариантов комплексного лечения ХЭ в прегравидарном периоде.

Обсуждение

Лечение женщин с маточной формой бесплодия, обусловленной ХЭ, все еще остается нерешенной проблемой, что объясняется не только сложностью патогенеза, но и до сих пор не установленными критериями диагностики ХЭ, что существенно затрудняет интерпретацию и сравнение результатов исследований, публикуемых в периодической печати. Выбор критерия диагностики ХЭ оказывает существенное влияние на показатели наступления беременности, живорождения и выкидышей. Так, при использовании наиболее строго критерия – одна или более плазматических клеток в 10 полях зрения при увеличении большой мощности (чувствительность 87,5%, специфичность 64,9%) – соответствующие показатели при ХЭ в исследовании Hirata K. et al. составили 30,8, 7,7 и 75% [8]. В систематическом обзоре и метаанализе (10 РКИ, *n*=4145) было показано, что негативное влияние ХЭ на исход ЭКО может быть ограничено тяжелым течением заболевания, тогда как легкое (при минимальной степени инфильтрации плазматическими клетками) – не влияет на успех ЭКО и аналогично по сравнению со здоровыми пациентками [10]. Показатели наступления беременности и живорождения после АБ-терапии ХЭ имеют существенный разброс в публикуемых исследованиях – от отсутствия разницы (в метаанализе 7 РКИ) до 76–78% и 56–66% соответственно в течение 12 месяцев наблюдения (в отдельных РКИ) у пациенток, демонстрирующих положительный ответ на АБ-лечение, и при разрешении ХЭ [9, 27–29]. В настоящем исследовании общая частота наступления беременности и живорождений в течение 6 месяцев после АБ-лечения составила 26,1 и 21,1% соответственно (без учета частоты разрешения ХЭ). При использовании препарата «Суперлимф» в комплексном лечении эти показатели составили 44,9 и 37,3%, что демонстрирует увеличение шансов в 1,58 и 1,77 раза соответственно. Сопоставимый результат применения Суперлимфа (44,2%) при той же продолжительности наблюдения был получен в исследовании Доброхотовой Ю.Э. и соавт. [30]. Важно подчеркнуть, что применение Суперлимфа в сочетании с прогестероном и АБ увеличивает шансы наступления спонтанной беременности в 2 раза, после ЭКО – в 1,5 раза и живорождений в доношенном сроке – в 1,7 раза по сравнению с применением только АБ. Прием прогестерона с АБ по сравнению только с АБ в терапии ХЭ в прегравидарном периоде не способствует увеличению частоты наступления беременности и не оказывает влияния на частоту живорождений.

Особого внимания заслуживают пациентки с продолжительностью бесплодия 5 лет и более, что сопровождается срывом компенсаторных возможностей и ожидаемо худшими результатами лечения, что и подтвердилось в настоящем исследовании. Частота наступления беременности и живорождений у них составила 11,2 и 7,8% соответственно при АБ терапии, но была статистически значимо выше – 19,6 и 17,8% при использовании Суперлимфа/АБ вне

Bionika media

зависимости от приема прогестерона. Этот вариант лечения увеличивал шансы на живорождение в 2 раза по сравнению с лечением только АБ, а Суперлимф/прогестерон/АБ – в 3 раза по сравнению с комплексом прогестерон/АБ.

Комплексная терапия ХЭ в прегравидарном периоде с использованием препарата «Суперлимф» в комбинации с прогестероном и АБ снижала риск выкидышей в ранние сроки в 6,3 раза по сравнению только с АБ; и преждевременных родов – в 2,5 раза в отличие от лечения комплексом прогестерон/АБ, который не оказывал влияния на эти показатели.

В систематическом обзоре и метаанализе 41 исследования не было обнаружено различий между средним уровнем прогестерона в лютеиновую фазу цикла в сыворотке женщин с необъяснимым бесплодием и у здоровых, однако было показано, что сопротивление в сосудах таза было увеличено, а перфузия эндометрия и субэндометрия снижена; равно как и снижены экспрессия рецепторов прогестерона и его поглощение, что, по мнению авторов, влияет на рецептивность эндометрия [31]. Этим можно объяснить, что добавление прогестерона к комплексному лечению не оказывало влияния ни на наступление беременности, ни на ее продолжение в случаях, если она наступала. С другой стороны, под влиянием препарата «Суперлимф», по данным Ю.Э. Доброхотовой и соавт., экспрессия рецепторов к прогестерону в эпителии и строме эндометрия увеличилась в 3 и 2,7 раза соответственно [30]. Также в другой работе показано эффективное восстановление экспрессии факторов врожденного иммунитета, что приводило к купированию хронического воспаления и нормализации рецептивности ткани [32]. Кроме того, было продемонстрировано улучшение показателей ангиогенеза и васкуляризации эндометрия под влиянием препарата «Суперлимф» при ХЭ и наступление беременности у 44,2% пациенток (в течение 6 месяцев после лечения), получавших аналогичный курс лечения при длительности бесплодия от 1,5 до 9 лет [32], что совпадает с результатами, полученными в настоящем исследовании. Значимость продолжительности бесплодного периода в восстановлении репродуктивной функции подчеркивается в работе Ищенко А.И. и соавт. [33]. При течении ХЭ более 5,5 года наступает истощение компенсаторного механизма имплантационной способности эндометрия, что приводит к его гипоплазии и критичному нарушению его рецептивности. При этом, благодаря вышеописанному действию Суперлимфа, даже у этой категории пациентов удается повысить шансы на наступление беременности и живорождение в 3 и 4 раза соответственно при его приеме в комплексе с прогестероном и АБ.

Улучшение состояния эндометрия, процесса инвазии трофобласта и плацентации под влиянием комплексного лечения с использованием Суперлимфа и прогестерона способствует более благоприятному течению беременности со снижением риска преэклампсии, гипоксии и задержки роста плода в 2 раза по сравнению с лечением только АБ.

Суперлимф – средство, в состав которого входят природные цитокины в необходимой концентрации – интерлейкин-1, макрофагальный фактор, интерлейкин-6, фактор некроза опухоли α, трансформирующий ростовой фактор β и ряд минорных примесей цитокинов, хемокинов и антимикробных пептидов. Цитокины являются естественными регуляторами процесса формирования иммунитета, в том числе 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, с применением средства локальной иммуномодулирующей терапии комплексом экзогенных цитокинов подтверждается высокой эффективностью лечения. Это также подтверждается результатами иммуногистохимического исследования, выполненного Тапильской Н.И. и соавт. [23], которые продемонстрировали снижение количества цитотоксических Т-лимфоцитов ($CD8^+$), В-лимфоцитов ($CD20^+$) в стромальном компоненте эндометрия с мелкоочаговым расположением клеток в 81,3% случаев и увеличение Т-хелперов ($CD4^+$), что свидетельствует о существенном снижении признаков ХЭ, более выраженном, по сравнению с группой получавших АБ терапию.

Заключение

Таким образом, использование препарата «Суперлимф», модулирующего активность цитокинов, позволяет улучшить результаты лечения пациенток с ХЭ и бесплодием.

Лечение ХЭ с использованием препарата «Суперлимф» в дозе 25 ЕД курсом 20 дней одновременно с АБ (10 дней) и прогестероном во вторую фазу цикла (3–6 месяцев) в прегравидарном периоде обладает высокой клинической эффективностью и увеличивает шансы наступления беременностей с улучшением их исходов – снижением частоты преэклампсии, гипоксии и задержки роста плода, самопроизвольных выкидышей в ранние сроки, преждевременных родов и увеличением шансов для живорождений по сравнению с пациентками, получавшими только АБ терапию.

Литература/References

1. *Kitaya K., Takeuchi T., Mizuta S., Matsubayashi H., Ishikawa T.* Endometritis: new time, new concepts. Fertil. Steril. 2018; 110(3): 344-50. https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.04.012.
2. *Yasuo T., Kitaya K.* Challenges in clinical diagnosis and management of chronic endometritis. Diagnostics (Basel). 2022; 12(11): 2711. https://dx.doi.org/10.3390/ diagnostics1211271.
3. *Cicinelli E., Trojano G., Mastromauro M., Vimercati A., Marinaccio M., Mitola P.C.* et al. Higher prevalence of chronic endometritis in women with endometriosis: a possible etiopathogenetic link. Fertil. Steril. 2017; 108(2): 289-95.e1. https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.05.016.
4. *Song D., Feng X., Zhang Q., Xia E., Xiao Y., Xie W., Li T.C.* Prevalence and confounders of chronic endometritis in premenopausal women with abnormal

Bionika media

bleeding or reproductive failure. Reprod. Biomed. Online. 2018; 36(1): 78-83. https://dx.doi.org/10.1016/j.rbmo.2017.09.008.

5. *Bouet P.E., El Hachem H., Monceau E., Gariépy G., Kadoch I.J., Sylvestre C.* 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. https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2015.09.025.
6. *Kimura F., Takebayashi A., Ishida M., Nakamura A., Kitazawa J., Morimune A.* et al. Review: Chronic endometritis and its effect on reproduction. J. Obstet. Gynaecol. Res. 2019; 45(5): 951-60. https://dx.doi.org/10.1111/jog.13937.
7. *Liu Y., Chen X., Huang J., Wang C.C., Yu M.Y., Laird S., Li T.C.* 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): 832-9. https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.01.022.
8. *Hirata K., Kimura F., Nakamura A., Kitazawa J., Morimune A., Hanada T.* et al. Histological diagnostic criterion for chronic endometritis based on the clinical outcome. BMC Women's Health. 2021; 21: 94. https://dx.doi.org/10.1186/s12905-021-01239-y.
9. *McQueen D.B., Perfetto C.O., Hazard F.K., Lathi R.B.* Pregnancy outcomes in women with chronic endometritis and recurrent pregnancy loss. Fertil. Steril. 2015; 104(4): 927-31. https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2015.06.044.
10. *Vitagliano A., Laganà A.S., De Ziegler D., Cicinelli R., Santarsiero C.M., Buzzaccarini G.* et al. Chronic endometritis in infertile women: impact of untreated disease, plasma cell count and antibiotic therapy on IVF outcome-a systematic review and meta-analysis. Diagnostics (Basel). 2022; 12(9): 2250. https://dx.doi.org/10.3390/diagnostics12092250.
11. *Liu J., Liu Z.A., Liu Y., Cheng L., Yan L.* Impact of antibiotic treatment for chronic endometritis on pregnancy outcomes in women with reproductive failures (RIF and RPL): a systematic review and meta-analysis. Front. Med. (Lausanne). 2022; 9: 980511. https://dx.doi.org/10.3389/fmed.2022.980511.
12. *Мальцева Л.И., Шарипова Р.И.* Хронический эндометрит – новое время, новые подходы к лечению. Практическая медицина. 2019; 17(4): 15-9. [Maltseva L.I., Sharipova R.I. Chronic endometritis – new time, new approaches to treatment. Practical Medicine. 2019; 17(4): 15-9. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.32000/2072–1757-2019-4-15-19.
13. *Pirtea P., Cicinelli E., De Nola R., de Ziegler D., Ayoubi J.M.* Endometrial causes of recurrent pregnancy losses: endometriosis, adenomyosis, and chronic endometritis. Fertil. Steril. 2021; 115(3): 546-60. https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2020.12.010.
14. *Huang W., Liu B., He Y., Xie Y., Liang T., Bi Y.* et al. Variation of diagnostic criteria in women with chronic endometritis and its effect on reproductive outcomes: A systematic review and meta-analysis. J. Reprod. Immunol. 2020; 140: 103146. https://dx.doi.org/10.1016/j.jri.2020.103146.
15. *Kushnir V.A., Solouki S., Sarig-Meth T., Vega M.G., Albertini D.F., Darmon S.K.* et al. Systemic inflammation and autoimmunity in women with chronic endometritis. Am. J. Reprod. Immunol. 2016; 75(6): 672-7. https://dx.doi.org/10.1111/aji.12508.
16. *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. https://dx.doi.org/10.1016/j.humimm.2018.07.003.
17. *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. https://dx.doi.org/10.5653/cerm.2016.43.4.185.
18. *Polanski L.T., Barbosa M.A., Martins W.P., Baumgarten M.N., Campbell B., Brosens J.* 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. https://dx.doi.org/10.1093/humrep/det414.
19. *Li X., Zhou J., Fang M., Yu B.* Pregnancy immune tolerance at the maternal-fetal interface. Int. Rev. Immunol. 2020; 39(6): 247-63. https://dx.doi.org/10.1080/08830185.2020.1777292.
20. *Melo P., Thornton T., Coomarasamy A., Granne I.* Evidence for the effectiveness of immunologic therapies in women with subfertility and/or undergoing assisted reproduction. Fertil. Steril. 2022; 117(6): 1144-59. https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2022.04.015.
21. *Liu M., Yuan Y., Qiao Y., Tang Y., Sui X., Yin P., Yang D.* The effectiveness of immunomodulatory therapies for patients with repeated implantation failure: a systematic review and network meta-analysis. Sci. Rep. 2022; 12(1): 18434. https://dx.doi.org/10.1038/s41598-022-21014-9.
22. *Wang C., Guan D., Li R., Bing Z., Yang Y., Yang K.* Comparative efficacies of different immunotherapy regimens in recurrent implantation failure: A systematic review and network meta-analysis. J. Reprod. Immunol. 2021; 148: 103429. https://dx.doi.org/10.1016/j.jri.2021.103429.
23. *Тапильская Н.И., Толибова Г.Х., Савичева А.М., Копылова А.А., Глушаков Р.И., Будиловская О.В., Крысанова А.А., Горский А.Г., Гзгзян А.М., Коган И.Ю.* Эффективность локальной цитокинотерапии хронического эндометрита пациенток с бесплодием. Акушерство и гинекология. 2022; 2: 91-100. [Tapilskaya N.I., Tolibova G.Kh., Savicheva A.M., Kopylova A.A., Glushakov R.I., Budilovskaya O.V., Krysanova A.A., Gorskii A.G., Gzgzyan A.M., Kogan I.Yu. The effectiveness of local cytokine therapy for chronic endometritis in patients with infertility. Obstetrics and Gynecology. 2022; (2): 91-100. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.2.91-100.
24. *Доброхотова Ю.Э., Ганковская Л.В., Боровкова Е.И., Зайдиева З.С., Скальная В.С.* Модулирование локальной экспрессии факторов врожденного иммунитета у пациенток с хроническим эндометритом и бесплодием. Акушерство и гинекология. 2019; 5: 125-32. [Dobrokhotova Yu.E., Gankovskaya L.V., Borovkova E.I., Zaidieva Z.S., Skalnaya V.S. Modulation of local expression of innate immunity factors in patients with chronic endometritis and infertility. Obstetrics and Gynecology. 2019; (5): 125-32. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2019.5.125-132.
25. *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. Issues of Gynecology, Obstetrics and Perinatology. 2021; 20(6): 82-91. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.20953/1726-1678-2021-6-82-91.
26. *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): 86-94. [Dikke G.B., Sukhanov A.A., Kukarskaya I.I., Ostromensky V.V. Restoration of reproductive function in patients with uterine infertility caused by chronic endometritis. Pharmateka. 2022; 29(6): 86-94. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/ pharmateca.2022.6.00-00.
27. *Kato H., Yamagishi Y., Hagihara M., Hirai J., Asai N., Shibata Y., Iwamoto T., Mikamo H.* Systematic review and meta-analysis for impacts of oral antibiotic treatment on pregnancy outcomes in chronic endometritis patients. J. Infect. Chemother. 2022; 28(5): 610-5. https://dx.doi.org/10.1016/j.jiac.2022.01.001.
28. *Cicinelli E., Matteo M., Tinelli R., Pinto V., Marinaccio M., Indraccolo U.* et al. Chronic endometritis due to common bacteria is prevalent in women with recurrent miscarriage as confirmed by improved pregnancy outcome after antibiotic treatment. Reprod. Sci. 2014; 21(5): 640-7. https://dx.doi.org/10.1177/1933719113508817.
29. *Cicinelli E., Matteo M., Trojano G., Mitola P.C., Tinelli R. Vitagliano A.* 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). https://dx.doi.org/10.1111/aji.12782.
30. *Доброхотова Ю.Э., Боровкова Е.И., Скальная В.С., Ильязов Т.К., Рассохина О.В.* Клинико-иммунологические параллели у пациенток с бесплодием и хроническим эндометритом до и после экзогенной цитокинотерапии. Акушерство и гинекология. 2019; 12: 154-60. [Dobrokhotova Yu.E., Borovkova E.I., Skalnaya V.S., Ilyazov T.K.,

Bionika media

Rassokhina O.V. Clinical and immunological parallels in patients with infertility and chronic endometritis before and after exogenous cytokine therapy. Obstetrics and Gynecology. 2019; (12): 154-60. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2019.12.154-160.

31. *Raperport C., Chronopoulou E., Homburg R., Khan K., Bhide P.* Endogenous progesterone in unexplained infertility: a systematic review and meta-analysis. J. Assist. Reprod. Genet. 2023; 40(3): 509-24. https://dx.doi.org/10.1007/s10815-022-02689-5.

32. *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. Obstetrics and Gynecology. 2021; (2): 119-26. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.2.119-126.

33. *Ищенко А.И., Унанян А.Л., Коган Е.А., Демура Т.А., Коссович Ю.М.* 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., Demura T.A., Kossovich Yu.M. Clinical and anamnestic, immunological, echographic and hysteroscopic features of chronic endometritis associated with reproductive dysfunction. Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences. 2018; 73(1): 5-15. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.15690/vramn927.

Поступила 22.03.2023
Принята в печать 12.04.2023
Received 22.03.2023
Accepted 12.04.2023

Сведения об авторах:
Дикке Галина Борисовна, д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом репродуктивной медицины, Академия медицинского образования им. Ф.И. Иноземцева, galadikke@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0001-9524-8962, 190013, Россия, Санкт-Петербург, Московский пр-т, д. 22, литер М.
Суханов Антон Александрович, к.м.н., заведующий отделением планирования семьи и репродукции, Перинатальный центр, 625002, Россия, Тюмень, ул. Даудельная, д. 1; доцент кафедры акушерства и гинекологии, Тюменский государственный медицинский университет Минздрава России, 625013, Россия, Тюмень, ул. Пермякова, д. 10, https://orcid.org/0000-0001-9092-9136
Остроменский Владимир Владимирович, к.м.н., заведующий кафедрой акушерства и гинекологии с курсом репродуктивной медицины, Академия медицинского образования им. Ф.И. Иноземцева, https://orcid.org/0000-0001-8290-5767, 190013, Россия, Санкт-Петербург, Московский пр-т, д. 22, литер М.
Кукарская Ирина Ивановна, д.м.н., профессор кафедры акушерства, гинекологии и реаниматологии с курсом клинической лабораторной диагностики Института непрерывного профессионального развития, Тюменский государственный медицинский университет Минздрава России, 625013, Россия, Тюмень, ул. Пермякова, д. 10; главный врач, Перинатальный центр, 625002, Россия, Тюмень, ул. Даудельная, д. 1; главный специалист по акушерству и гинекологии Департамента здравоохранения Тюменской области, https://orcid.org/0000-0002-8275-3553

Authors' information:
Galina B. Dikke, Dr. Med. Sci., Professor, Department of Obstetrics and Gynecology with a Course of Reproductive Medicine, F.I. Inozemtsev Academy of Medical Education, 22 Liter M, Moskovskiy Ave., Saint Petersburg, 190013, Russia, galadikke@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0001-9524-8962
Anton A. Sukhanov, PhD, Head of the Department of Family Planning and Reproduction, Tyumen Perinatal Center, 1 Daudelnaya str., Tyumen, 625002, Russia; Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Tyumen State Medical University, Ministry of Health of Russia, 10 Permyakov str., Tyumen, 625013, Russia, https://orcid.org/0000-0001-9092-9136
Vladimir V. Ostromensky, PhD, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology with a Course of Reproductive Medicine, F.I. Inozemtsev Academy of Medical Education, 22 Liter M, Moskovskiy Ave., Saint Petersburg, 190013, Russia, https://orcid.org/0000-0001-8290-5767
Irina I. Kukarskaya, Dr. Med. Sci., Professor at the Department of Obstetrics, Gynecology and Reanimatology with a Course of Clinical Laboratory Diagnostics, Tyumen State Medical University, Ministry of Health of Russia, 10 Permyakov str., Tyumen, 625013, Russia; Chief Physician, Tyumen Region Perinatal Center, 1 Daudelnaya str., Tyumen, 625002, Russia; Chief Specialist in Obstetrics and Gynecology, Department of Health of the Tyumen Region, https://orcid.org/0000-0002-8275-3553

Bionika media

СУПЕРЛИМФ®

стандартизированный комплекс антимикробных пептидов и цитокинов

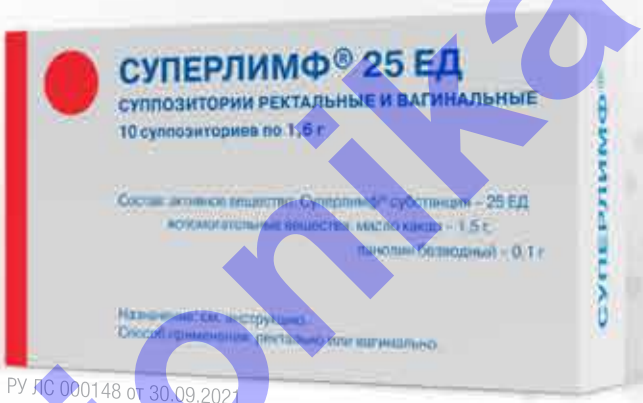
30 ЛЕТ
научных исследований

БОЛЕЕ 150
научных работ
www.dissercart.com

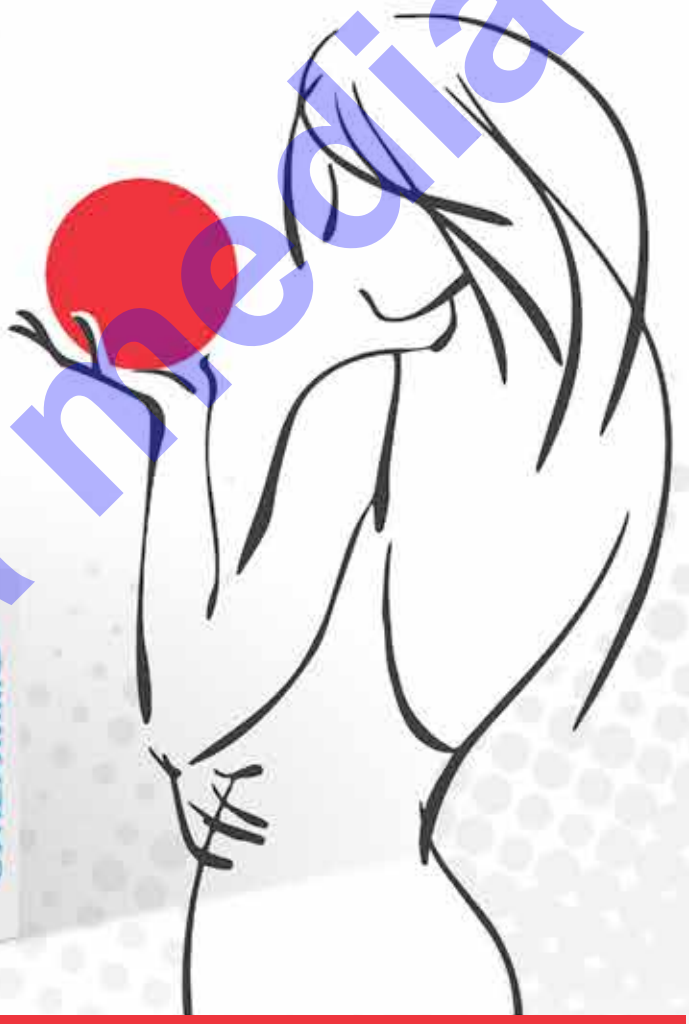
БОЛЕЕ 18 ЛЕТ
клинической практики

РЕГЕНЕРАТИВНАЯ МЕДИЦИНА В ЛЕЧЕНИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ УРОГЕНИТАЛЬНОГО ТРАКТА

- Снижает рецидивы хронических заболеваний [1]
- Обладает противобактериальным, противогрибковым и противовирусным действием [1,2]
- Ликвидирует воспаление, активирует репаративные процессы, стимулирует локальные клеточные и гуморальные механизмы [3]
- Способен подавлять рост и размножение St.aureus и E.coli [4]



РУ ЛС 000148 от 30.09.2021



ЗАЩИТА И ВОССТАНОВЛЕНИЕ

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

Больше информации на сайте:

www.superlimf.ru

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

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., Щегловитова О.Н. "От аутолимфокинотерапии к контролируемому препарату комплекса цитокинов - Суперлимфу."//Аллергия астма и клиническая иммунология. - 2001 - №6 - С. 28-33.
4. Ковальчук Л.В., Ганковская Л.В., Мороз А.Ф., Аведова Т.А., Москвина С.Н. "Противомикробные пептиды имунной системы: клинические аспекты."//Аллергология и иммунология, 2003, том 4 №2, стр. 20-26.

реклама

Bionika media