

Приволжский исследовательский медицинский университет

Прегравидарная подготовка при
хроническом эндометрите,
ассоциированном с привычным
невынашиванием беременности

Зав. кафедрой акушерства и
гинекологии д.м.н., профессор
Боровкова Л.В.

Современные особенности течения хронического эндометрита

- Скучная, неспецифическая симптоматика
- Увеличение этиологической значимости условно-патогенной микрофлоры и вирусов
- Рост резистентности к традиционным методам лечения
- Несоответствие клинических проявлений морфологическим изменениям
- Волнообразно-прогрессирующее течение
- Длительное течение

Хронический эндометрит

Частота ХЭ у женщин репродуктивного возраста

10%

Частота ХЭ у женщин с бесплодием

12-68%

**Частота ХЭ у женщин с невынашиванием
беременности**

56-73%

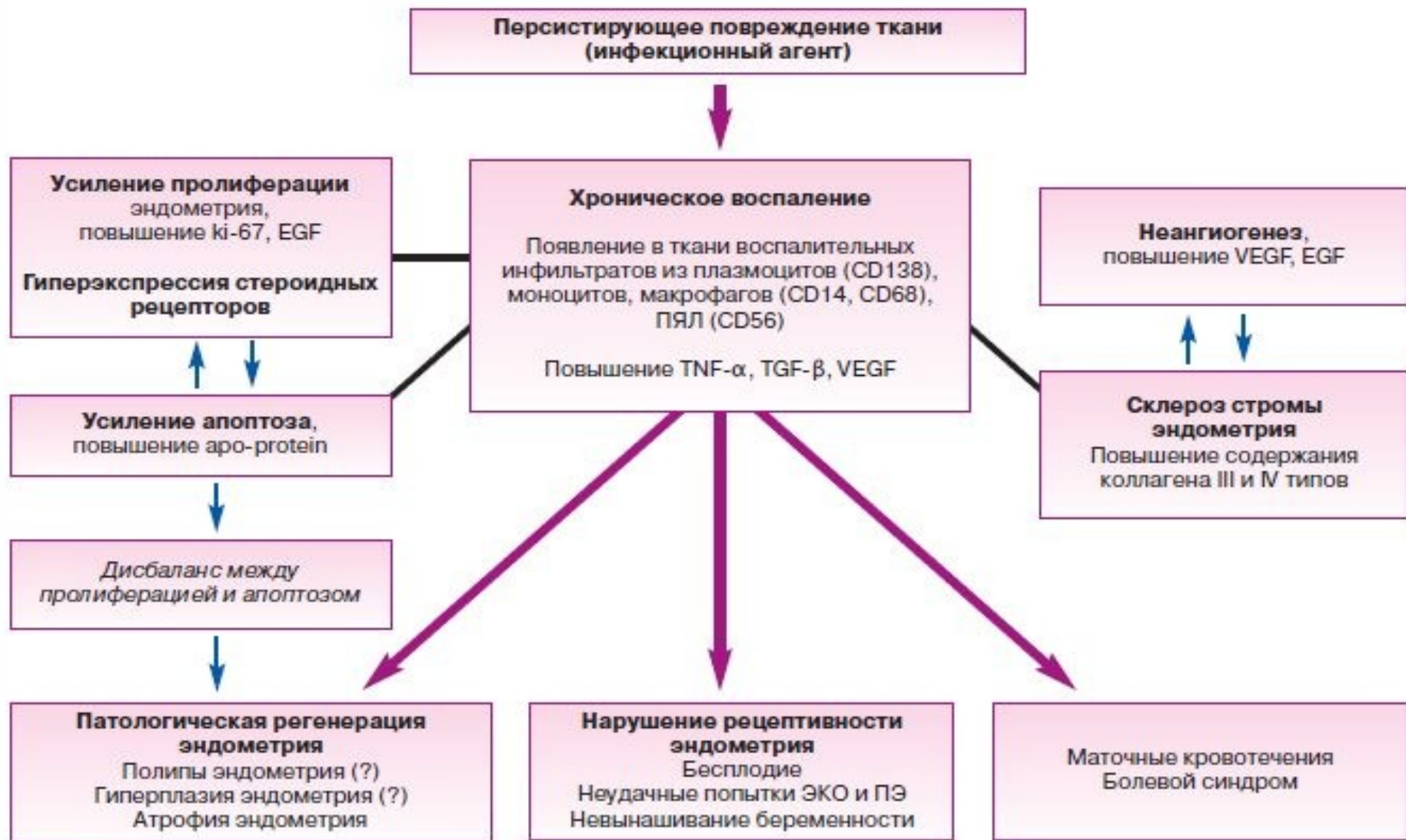
Частота ХЭ при неудачных попытках ЭКО

До 60%

Шуршалина А.В. Хронический эндометрит как причина нарушений репродуктивной функции. Гинекология: журнал для практикующих врачей. 2012; 14(4): 16-18. doi: 10.1371/journal.pone.0214516.

Elweza AE, Ezz MA, Acosta TJ, Talukder AK, Shimizu T, Hayakawa H, et al. A proinflammatory response of bovine endometrial epithelial cells to active sperm in vitro. Mol Reprod Dev. 2018;85(3):215–26. pmid:29337420.

Патогенез хронического эндометрита.



Примечание.

EGF – эпидермальный фактор роста

Apo-protein – апо-белок

CD – cluster of differentiation, кластер дифференциации

TNF- α – фактор некроза опухоли α

TGF- β – трансформирующий фактор роста β

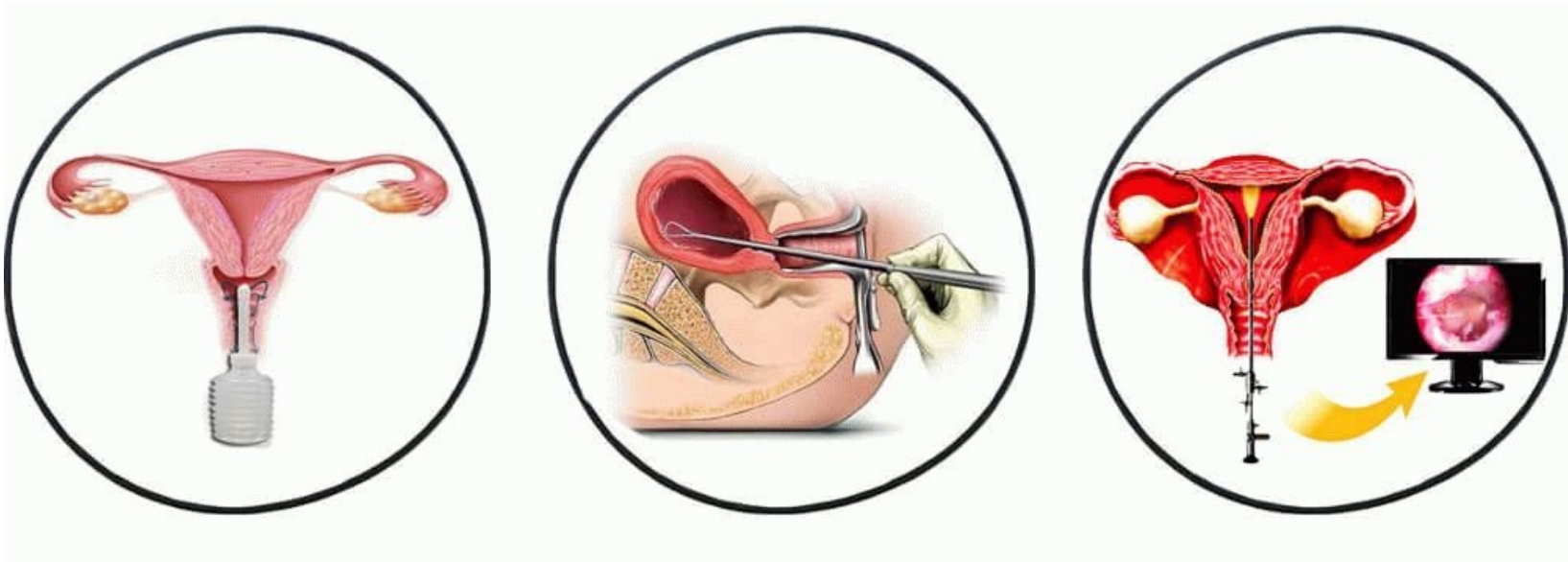
VEGF – сосудистый эндотелиальный фактор роста

ЭКО – экстракорпоральное оплодотворение

ПЭ – перенос эмбрионов

Этиологические факторы

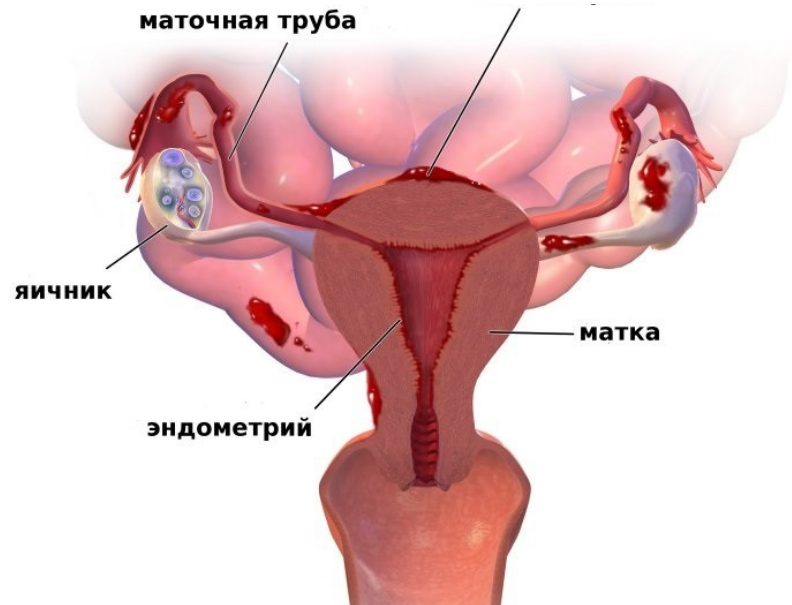
- Травмы матки, затрагивающие базальный слой (кюретаж, диагностика, в/м контрацепция, ЭКО, оперативные вмешательства)
- Инфекционно-воспалительные осложнения родов
- Вагиниты
- Воспалительные и анатомические изменения шейки матки
- Бактериальный вагиноз
- ВИЧ



Причины хронического эндометрита

Заклчается в повреждении слизистого маточного слоя.

Чаще всего хроническая форма становится последствием от не полностью вылеченного острого эндометрита.



Послеродовой эндометрит — наиболее встречаемое явление, обусловленное снижением иммунитета после рождения ребенка. Обычно процесс воспаления стремительно переходит и на мышечный слой матки.

Классификация эндометрита по этиологическому фактору

(Buckley С.Н., Fox Н., 2002)

Неспецифический	<p>Специфической флоры нет. Развивается на фоне:</p> <ul style="list-style-type: none">▪ ВМС▪ лучевой терапии▪ при БВ▪ при ВИЧ-инфекции
Специфический	<ul style="list-style-type: none">✓ Хламидийный (<i>Chlamydia trachomatis</i>).✓ Вирусный: ВПГ (66,2%), ЦМВ (20% - 36%), ВИЧ, энтеровирусы.✓ Бактериальный: <i>Mycobact. tuberculosis</i>, <i>Neisseria gonorrhoea</i> и <i>meningitidis</i>, <i>Actinomyces israelii</i>, <i>Treponema pallidum</i>, <i>Mycoplasma hominis</i>.✓ Грибковый: <i>Candida</i>, <i>Blastomyces dermatitidis</i>, <i>Coccidioides immitis</i>, <i>Cryptococcus glabratus</i>.✓ Протозойный: <i>Toxoplasma gondii</i>, <i>Schistosoma haematobium</i>.✓ Паразитарный: <i>Enterobius vermicularis</i>.✓ Саркоидоз.

Классификация эндометрита

Морфологические варианты:

- Атрофический (атрофия желез, фиброз стромы, инфильтрация ее лимфоидными элементами).
- Кистозный (кисты, образовавшиеся вследствие сдавления протоков желез фиброзной тканью и сгущения их содержимого).
- Гипертрофический (ГПЭ, развившийся в результате хронического воспаления).

Хронический эндометрит: диагностика

При обращении к гинекологу пациентке необходимо в точности описать симптомы.

Помимо сбора информации обязательно проводится:

- гинекологический осмотр на кресле.
- забор мазков. Бактериальный посев поможет выявить возбудителей воспаления и определить их устойчивость к различным антибиотикам.
- забор крови для общего и биохимического исследования.
- ультразвуковое исследование матки.

При наличии уже развившегося эндометрита будут заметны такие признаки: утолщение слизистого слоя матки, наличие гнойных или кровяных сгустков.

Выявить хронический эндометрит бывает очень сложно, так как симптоматика зачастую соответствует многим гинекологическим патологиям. В таких случаях особое значение имеет постоянно высеивающийся одинаковый возбудитель, а также вялотекущий воспалительный процесс.

Критерии диагностики

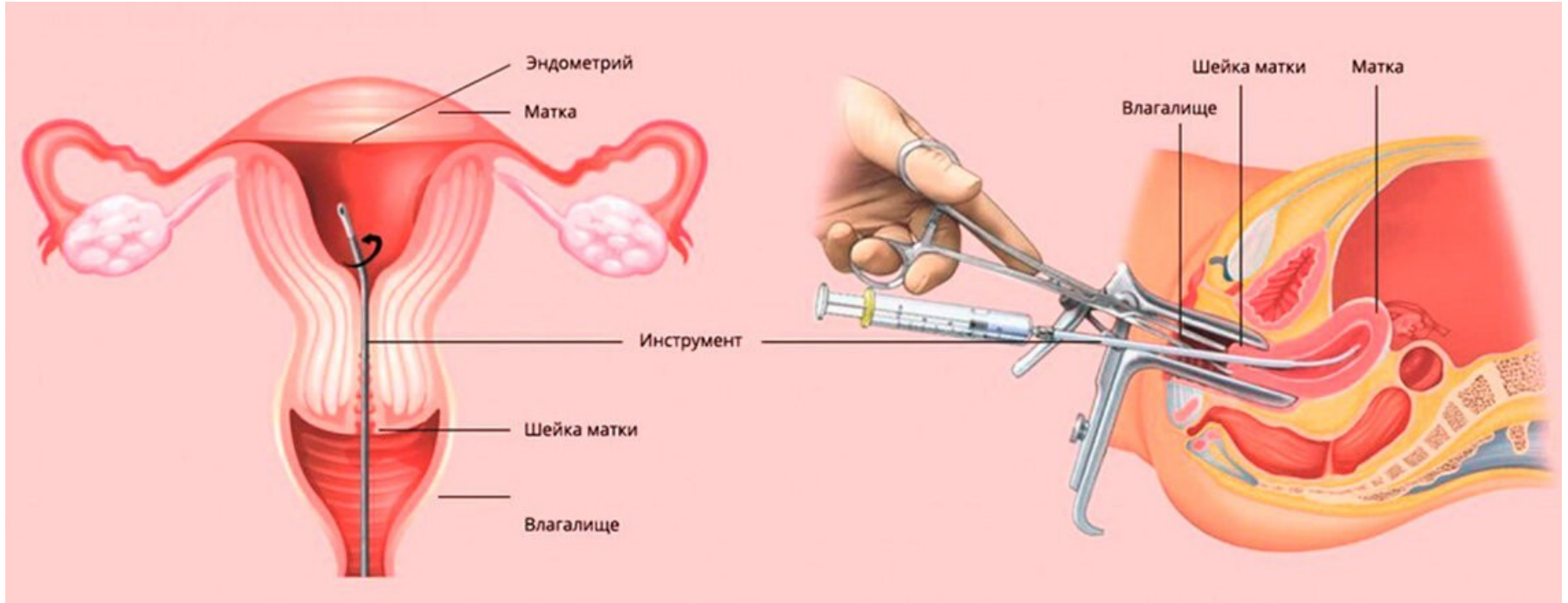
Клиническая картина

1. Тянущие боли внизу живота (50-56%).
2. Межменструальные и посткоитальные кровотечения (52-94%).
3. Обильное менструальное кровотечение.
4. Аменорея.
5. Бесплодие (67%).
6. Бессимптомное течение.

Ультразвуковая картина

1. Проводится на 5-7 и 22-25 дни цикла.
2. Участки повышенной эхогенности в структуре М-ЭХО.
3. «Хвост кометы» от пузырьков газа.
4. Гиперэхогенные включения в базальном слое эндометрия.
5. Локальное расширение полости матки за счет анэхогенного содержимого.

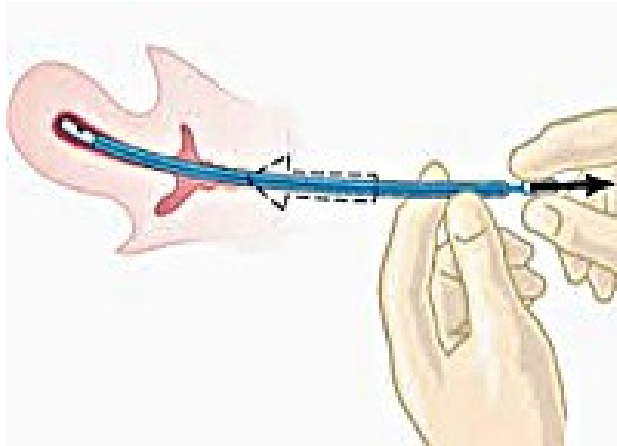
Качество эндометрия имеет большое значение для имплантации эмбриона. Кроме визуальной оценки на УЗИ толщины, структуры, соответствия фазе цикла важное значение имеют гистологического, гистохимического или цитологического исследования .



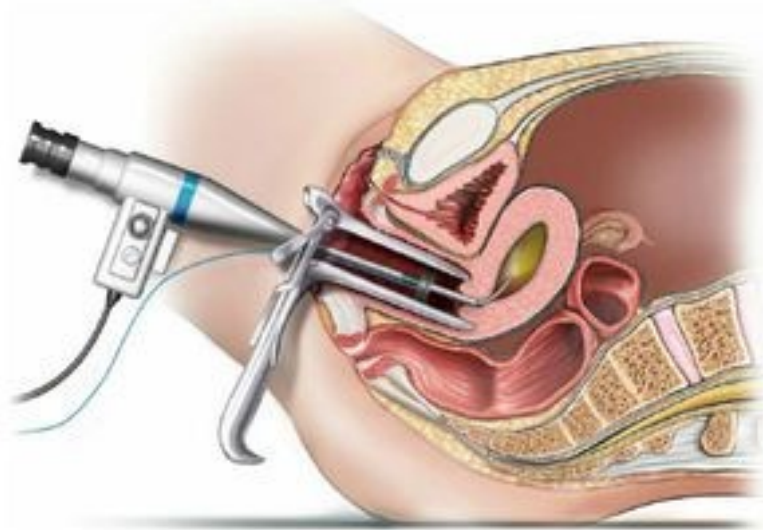
Взять образец эндометрия на анализ возможно двумя способами: провести гистероскопию или выполнить менее инвазивную манипуляцию - пайпель-биопсию эндометрия.

Что показывает пайпель биопсия? При каких состояниях и диагнозах ее назначают?

Пайпель биопсия – диагностическая операция, которая позволяет исследовать внутреннюю оболочку матки без необходимости расширения цервикального канала



- перед ЭКО или естественной беременностью проводится для того, чтобы установить или опровергнуть наличие препятствий для наступления беременности;
- При бесплодии или частых выкидышах, особенно, на ранних сроках, считается необходимой и информативной диагностической процедурой;
- Проводится при маточных кровотечениях неясного генеза, так как помогает установить их причину;
- Необходима при подозрении на онкологический процесс;
- Достаточно часто - при подозрении на гиперплазию, эндометриоз;
- Иногда - при подозрении на вирусные, бактериальные, грибковые инфекции;
- Часто проводится при гормональных отклонениях с целью установить их воздействие, характер, а иногда и причину, для дальнейшего плодотворного лечения.



Гистероскопия



Пайпель-биопсия

Вид материала	Пайпель биопсия эндометрия.
Макроописание	Пластиковая трубочка 2x0,4 см, и серые мягкие кусочки объемом 0,2 куб. см.
Микроописание	В соскобе из полости матки небольшие по объему фрагменты эндометрия с компактной и очагово уплотненной стромой, наличием фибробластоподобных клеток стромы, скопления сосудов среднего диаметра с умеренно-утолщенной стенкой и очаговой лимфоцитарной инфильтрацией с наличием немногочисленных сидерофагов, эозинофилов и плазматических клеток, интраэпителиальный лимфоцитов.
Заключение	Морфологические признаки хронического эндометрита.

Исследованные биоматериалы: Биоптат

Рекомендации по лечению внутриматочного спаечного процесса (AAGL, 2013). Роль барьерных противоспаечных средств.



AAGL – Американская ассоциация лапароскопических хирургов-гинекологов (основана в 1971)



Special Article

AAGL Practice Report: Practice Guidelines for Management of Intrauterine Synechiae

THE JOURNAL OF
MINIMALLY INVASIVE
GYNECOLOGY

11. Barriers such as hyaluronic acid and auto-cross-linked hyaluronic acid gel seem to reduce the risk of adhesion recurrence and may be of benefit after treatment of IUAs. At this time, their effect on posttreatment pregnancy rates is unknown, and they should not be used outside of rigorous research protocols. Grade A.

Применение барьерных противоспаечных средств, в составе которых входит гиалуроновая кислота, **снижают риск образования спаечного процесса в полости матки.**

Уровень рекомендаций - А.



Гистологические критерии ХЭ

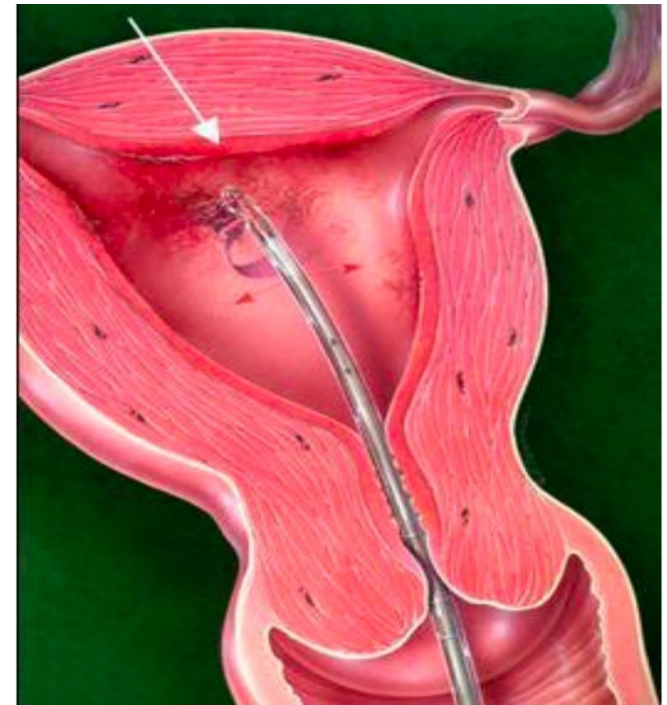
Аспирация ткани эндометрия проводится в пролиферативную фазу цикла (на 7-10 день).

Гистологическое исследование:

- скопление плазматических клеток
- воспалительная лимфоцитарная инфильтрация желез
- очаговый фиброз стромы
- склеротические изменения спиральных артерий.

Иммуногистохимическое исследование:

- увеличение экспрессии Ki-67 и Syndecan-1-CD-138 (маркер плазматических клеток)



Trimble CL, Method M, Leitao M, et al. Management of endometrial precancers. *Obstet Gynecol* 2012; 120:1160.

McQueen DB, Bernardi LA, Stephenson MD. Chronic endometritis in women with recurrent early pregnancy loss and/or fetal demise. *Fertil Steril* 2014; 101:1026.

Pitsos M, Skurnick J, Heller D. Association of pathologic diagnoses with clinical findings in chronic endometritis. *J Reprod Med* 2009; 54:373

Структурные и функциональные изменения эндометрия при хроническом эндометрите

- неадекватный ответ эндометрия на гормоны
- иммуносупрессия
- изменение иннервации и кровообращения
- окислительный стресс

«В ответ на эти нарушения происходит изменение имплантационной восприимчивости эутопического эндометрия, в том числе связанного с иммунной дисфункцией, нарушением процессов апоптоза и секреторных превращений эндометрия в период "окна имплантации"»

Толибова Гулрухсор Хайбуллоевна, д.м.н.

Научно-исследовательский институт Акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта,
Санкт-Петербург, 2020г.

АБ-терапия хронического эндометрита

Европа (IUSTI) , США (CDC), Великобритания (BASHH), Канада

- Цефтриаксон 250 мг в/м однократно
- Доксициклин 100 мг 2 раза в день 14 дней
- Метронидазол 400 мг 2 раза в день 14 дней

- Офлоксацин 400 мг 2 раза в сутки 14 дней или Левофлоксацин 500 мг 1 раз в день 14 дней
- Метронидазол 500 мг 2 раза в сутки 14 дней (Комбифлокс – Орнидазол 500 мг., Офлоксацин 200 мг.)

Великобритания

- Цефтриаксон 250 мг в/м однократно
- Азитромицин 1,0 г в нед, 2 нед. (Азитрокс)

Канада

- Азитромицин (Азитрокс) 250 мг в сутки в течение 7 дней или по 1,0 г в нед, 2 нед.
- Метронидазол по 500 мг 2 раза в сутки 14 дней

Эльжина – точно в цель!

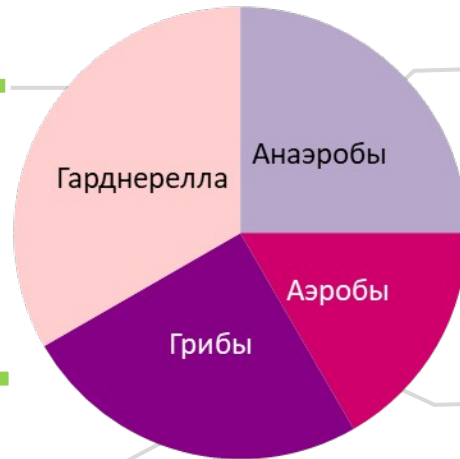


Эльжина – это максимальная эффективность, самый широкий спектр действия в своем классе и улучшение качества жизни женщины за счет моментального устранения зуда, жжения и воспаления

Анализ эффективности состава

Орнидазол

последнее поколение нитроимидазолов в отличие от метронидазола не вызывает побочных эффектов и совместим с алкоголем



Орнидазол

последнее поколение нитроимидазолов в отличие от метронидазола не вызывает побочных эффектов и совместим с алкоголем

Эконазол

Противогрибковый компонент последнего поколения с доказанной высокой эффективностью



Неомицин

Антибиотик широкого спектра действия, к которому не развивается устойчивость бактерий

**ВОСПАЛЕНИЕ,
ЗУД, ЖЖЕНИЕ**



Преднизолон

В микродозе моментально устраняет дискомфорт, снимает воспаление, ускоряет лечение

Сводный обзор препаратов – лидеров рынка

Препарат	Гарднерелла	Анаэробные бактерии	Аэробные бактерии	Грибы Candida	Воспаление, зуд, жжение
Эльжина	+++	+++	+++	+++	+++
Тержинан	++	++	+++	+	+++
Нео-Пенотран	+++	+++	-	+++	-
Полижинакс	-	-	+++	++	-
Гексикон	+++	+++	+++	-	-

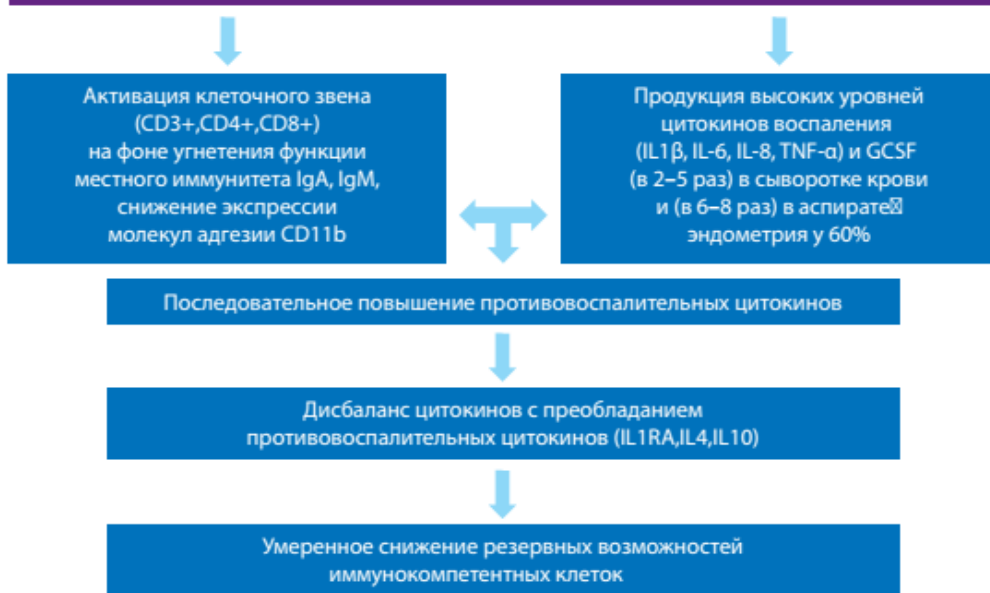
Эльжина – новое поколение эффективной терапии вагинитов любой этиологии



ИММУНОТЕРАПИЯ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ. ОБОСНОВАНИЕ ИНТЕРФЕРОНОТЕРАПИИ.

Иммунопатогенез острого и хронического эндометрита

Иммунопатогенез острого эндометрита



ХРОНИЧЕСКИЙ ЭНДОМЕТРИТ



ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ЛОКАЛЬНОЙ ИММУНОКОРРЕКЦИИ

Алгоритм восстановительных мероприятий у женщин с эндометритом включает **проведение иммунореабилитации, а также терапию, улучшающую репаративные процессы в организме, в течение 10–15 дней:**

- физиотерапевтическое лечение;
- общеукрепляющая терапия и витаминотерапия;
- гормональная коррекция нарушенной менструальной функции комбинированным оральным контрацептивом.

МЕСТО ИНТЕРФЕРОНА в комплексной терапии ХЭ

ИНТЕРФЕРОНЫ, кроме непосредственного действия на системы репродукции вирусов, являются важными медиаторами иммунитета, что позволяет отнести их к семейству регуляторных цитокинов.

УНИКАЛЬНОСТЬ СВОЙСТВ ИНТЕРФЕРОНА СОСТОИТ В СОЧЕТАНИИ

- ✓ антивирусной
- ✓ иммуномодулирующей
- ✓ антимикробной
- ✓ противовоспалительной
- ✓ антипролиферативной активности.

Система интерферона включает механизмы индукции и продукции различных белков, отличных по аминокислотной последовательности, молекулярной массе и осуществляемым ими в организме функциям в нескольких наиболее изученных направлениях:

- ✓ формировании противовирусной и антибактериальной защиты;
- ✓ поддержании устойчивости клеток к внедрению микроорганизмов;
- ✓ воздействию на систему клеточного иммунитета.

КОМПЛЕКСНОЕ ДЕЙСТВИЕ ПРЕПАРАТА ВИФЕРОН®

рекомбинантный ИФН-альфа 2b и высокоактивные антиоксиданты - аскорбиновая кислота (витамин С) и альфа токоферола ацетат (витамин Е)

- **ИФН-альфа2b** оказывает **корректирующее влияние на иммунную систему** благодаря способности регулировать взаимодействие клеток, участвующих в иммунном ответе;
- **Антиоксиданты в составе препарата ВИФЕРОН®** пролонгируют действие ИФН-альфа 2b, усиливают его противовирусную и иммуномодулирующую активность в 10-14 раз, позволяют снизить дозировки ИФН для однократного введения, устраняют побочные эффекты, характерные для парентеральных форм интерферона;
- **Ректальное введение обеспечивает более длительную циркуляцию в крови ИФН-альфа 2b**, чем при внутримышечном и внутривенном введении;
- **Восстанавливает барьерную функцию иммунной и противoinфекционной защиты организма**, что значительно снижает риск развития инфекционно-воспалительных заболеваний органов репродуктивной системы женщин;
- **Позволяет снизить терапевтические дозы антибактериальных лекарственных средств**;
- **Уменьшает токсические эффекты антибактериальной терапии**;
- **Снижает риск инфицирования матки.**

Е.П. Федорова, Н.В. Зароченцева, И.В. Полеско, В. В. Малиновская. Клинико-патогенетическое обоснование применения рекомбинантного ИФН альфа 2β с антиоксидантами (токоферола ацетат и аскорбиновая кислота) у женщин в постоперационном периоде после самопроизвольного выкидыша // Лечащий врач, 2014, № 12.

И.В. Нестерова. Препараты интерферона альфа в клинической практике: когда и как // Лечащий врач. 2017. № 9. С.66-76.

П.Г. Дерябин, Г.А. Галегов. Оценка эффективности интерферона альфа-2b в комбинации с антиоксидантами в отношении вируса гриппа птиц А (H7N9) in vitro. // Лечащий врач. 2016. № 2.

Инструкция по медицинскому применению препарата ВИФЕРОН® Суппозитории ректальные РО-У-06/Р от 27.04.2015.

ГЕРПЕСВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ

Включение препарата ВИФЕРОН® в комплексную терапию обострений и вторичную профилактику генитального герпеса тяжелой формы способствует³:

- ✓ **Клиническому излечению и отсутствию рецидивов в течение 9 месяцев наблюдения у всех пациентов применявших 3 000 000 МЕ и у 85% пациентов применявших 1 000 000 МЕ;**
- ✓ **Сокращению частоты рецидивов в 2 раза при использовании 1 000 000 МЕ;**
- ✓ **Купированию рецидива через 4 дня терапии.**

Герпетическая инфекция, легкое и среднетяжелое течение^{1,2}:

ВИФЕРОН® Суппозитории	1 000 000 МЕ по 1 суппозиторию 2 раза в стуки в течение 10 дней и более при рецидивирующей инфекции
ВИФЕРОН® Гель	3-5 раз в день в течение 5-6 дней , при необходимости продолжительность курса увеличивают до исчезновения клинических проявлений

Тяжелая форма (более 6 обострений в год)^{1,2,3}:

ВИФЕРОН® Суппозитории	ВИФЕРОН® 3 000 000 МЕ по 1 суппозиторию 2 раза в стуки в течение 10 дней
ВИФЕРОН® Гель	3-5 раз в день в течение 5-6 дней , при необходимости продолжительность курса увеличивают до исчезновения клинических проявлений

¹ Инструкция по медицинскому применению препарата ВИФЕРОН® Суппозитории ректальные РО-У-06/Р от 27.04.2015.

² Инструкция по медицинскому применению препарата ВИФЕРОН® Гель. Р N001142/02 от 25.10.2016.

³ О.А. Гизингер, М.А. Шеметова, О.Р. Зиганшин. Обоснованность применения интерферонотерапии при лечении герпесвирусной инфекции в дерматовенерологической практике// Лечащий врач. 2016. №5.

Зависимость уровня ИЛ-6 менструальной крови от обсемененности эндометрия инфекционными агентами

Способ прогнозирования инфицирования эндометрия бактериально-вирусной флорой основан на заборе образца менструальной крови с определением концентрации интерлейкина-6, а так же с определением коэффициента вероятности инфицирования.

При уровне ИЛ-6 равному **7000 Пг/мл** и значении коэффициента **0,47 (47%)**, прогнозируется наличие возбудителя в эндометрии, что требует проведения дополнительных методов исследования, для идентификации возбудителя.

(патент № 2016149702 от 16.12.2018 г.)

Параметры работы аппарата низкочастотной электромагнитной терапии «Биомедис М»

(Регистрационное удостоверение №
ФСР 2008/03495 от 17.09.2013 ООО
НПК «Биомедис»
г. Москва).

Амплитуда сигнала 3 В;

Частотный диапазон – 0,01 – 20000 Гц
с шагом 0,01 Гц;

Курс ЭМТ состоял из 12 процедур: 6 антибактериальных и 6 противовирусных. Каждая процедура включала в себя основные программы, подобранные для каждого конкретного вида возбудителя (*Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma genitalium*, *Ureaplasma urealiticum*, *Mycoplasma hominis*, *Herpes simplex I и II типа*, *CMV*) и дополнительной детоксикационной программы.



Дизайн исследования

110 женщин с невынашиванием беременности и бактериально-вирус ассоциированным ХЭ на этапе прегравидарной подготовки

Основная группа:

60 женщин с ХЭ и невынашиванием беременности, которым на прегравидарном этапе проводилось комплексное лечение с применением ЭМТ

Оценка течения беременности, родов и послеродового периода у 56 женщин

Группа сравнения:

50 женщин с ХЭ и невынашиванием беременности, которым на прегравидарном этапе проводилась традиционная терапия

Оценка течения беременности, родов и послеродового периода у 36 женщин

Критерии включения в группы:

- репродуктивный возраст женщины от 18 до 45 лет;
- наличие в анамнезе 2 и более случаев самопроизвольного прерывания беременности в сроки до 21 недели 6 дней;
- наличие инфекционного агента в эндометрии и цервикальном канале;
- морфологически подтвержденный ХЭ.

Критерии исключения:

- отрицательные посевы и ПЦР исследования эндометрия и содержимого цервикального канала;
- внутренний и наружный генитальный эндометриоз;
- доброкачественные и злокачественные новообразования матки;
- наличие трансплантируемого органа и имплантируемо
- электрокардиостимулятора; эпилептические приступы;
- врожденные пороки центральной нервной системы,
- тяжелая экстрагенитальная патология;
- моче и желчекаменная болезнь;
- аномалии развития женских половых органов.

Методы исследования

1. ПЦР исследование (фемофлор-скрин);
2. Бак. посев содержимого ц/канала и биоптата эндометрия на флору, с чувствительностью к АБ;
3. Иммуноферментный анализ с исследованием менструальной крови на уровень ИЛ-6;
4. Морфологическое исследование эндометрия;
5. ИГХ исследование эндометрия, с определением уровней НК-клеток, В-лимфоцитов и плазматических клеток;
6. УЗИ органов малого таза (на 5-7 и 22-23 д. м.ц.) с исследованием кровотока в маточных артериях;

Лечение пациенток с ХЭ:

I этап (основная группа и группа сравнения):

- антибактериальная терапия: комбифлокс;
- местно - препараты Эльжина, затем – пробиотики (Проваг);

+ ЭМТ 6 процедур (основная группа):

- Chlamydia trachomatis, Mycoplasma genitalium, Ureaplasma urealyticum, Micoplasma hominis и детоксикационная программа

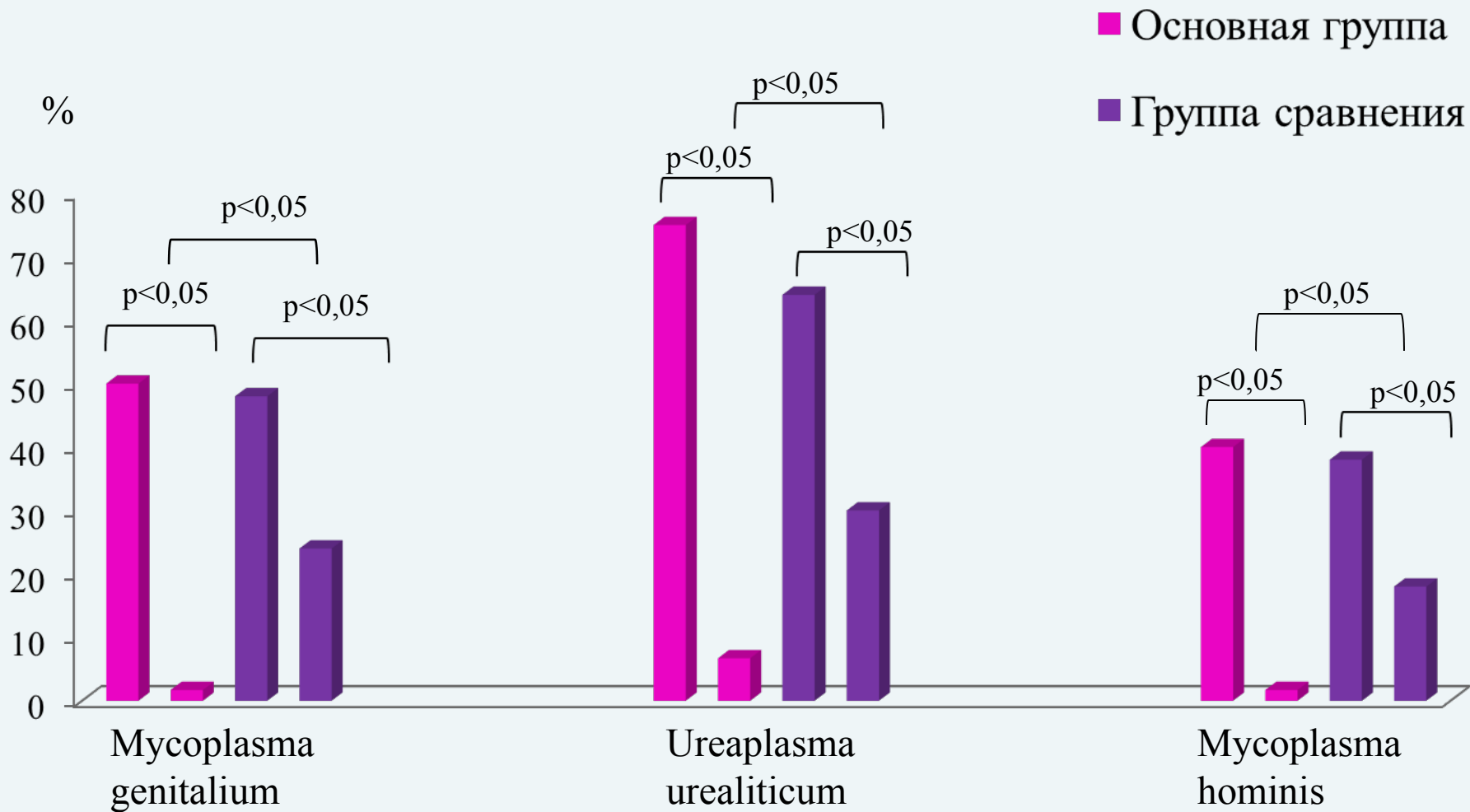
II этап (основная группа и группа сравнения):

- противовирусные препараты (виферон);

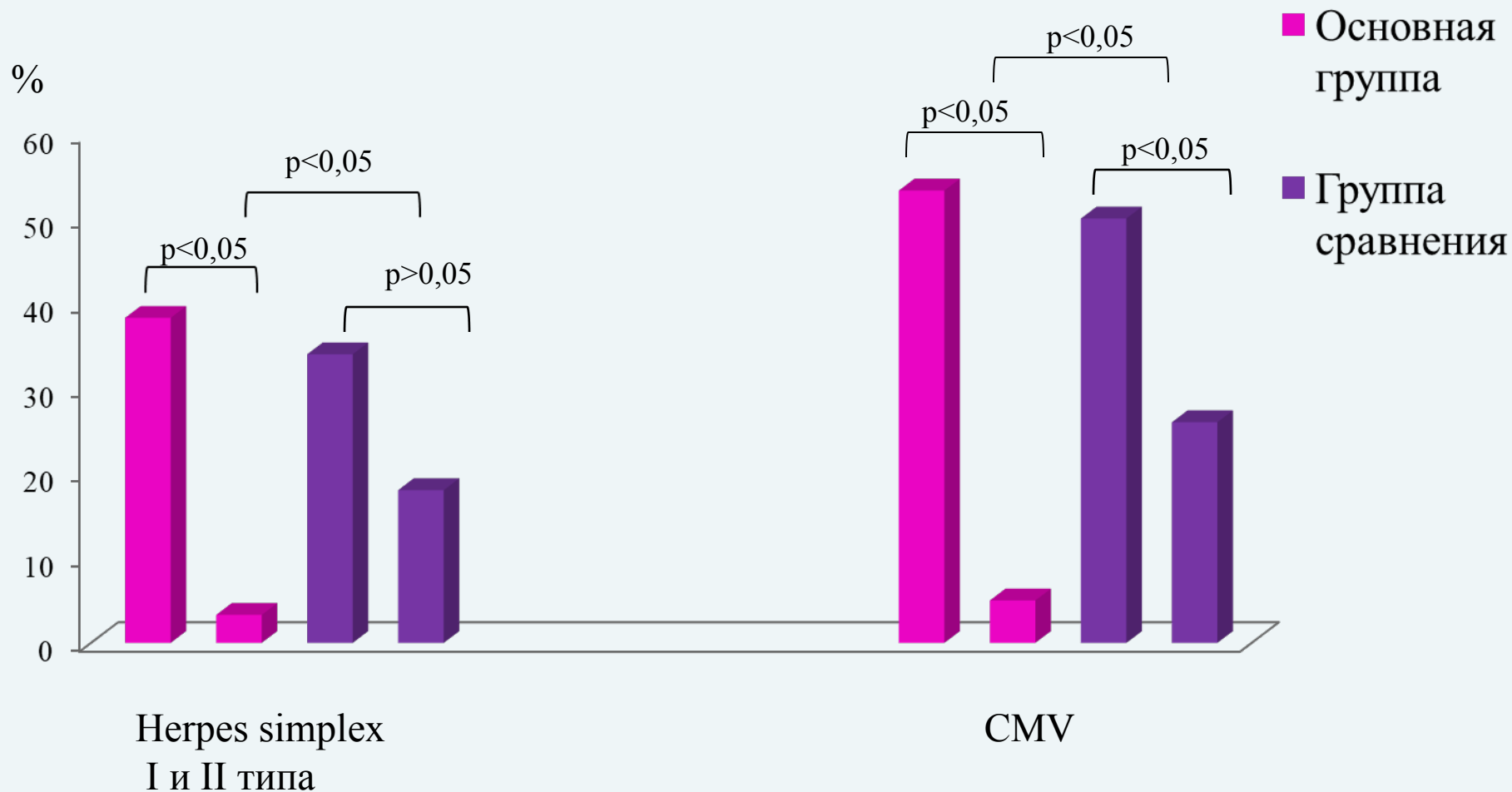
+ ЭМТ 6 процедур (основная группа):

- CMV и Herpes simplex I – II типов и детоксикационная программа

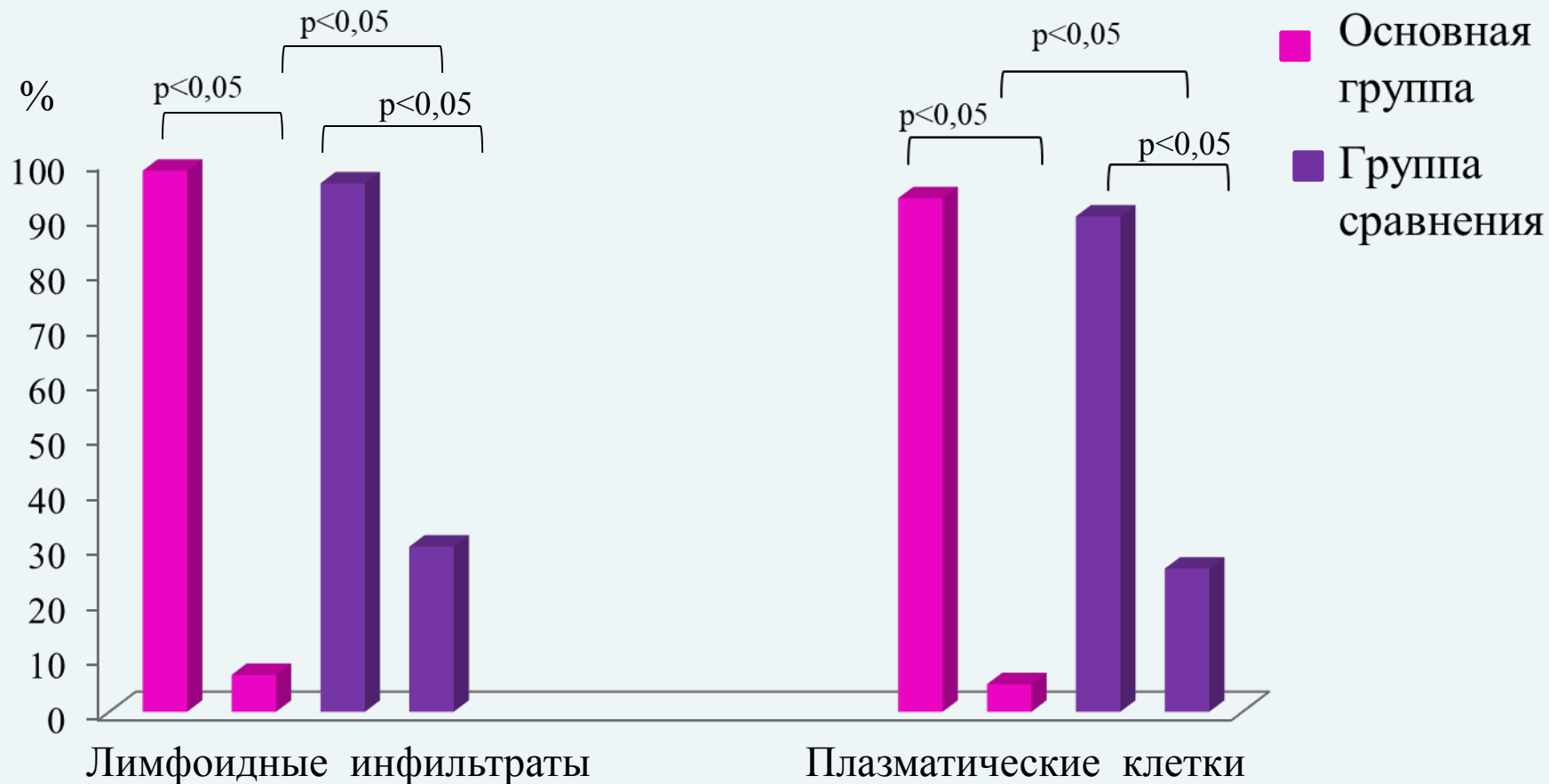
Частота встречаемости бактериальной инфекции эндометрия пациенток до и после лечения



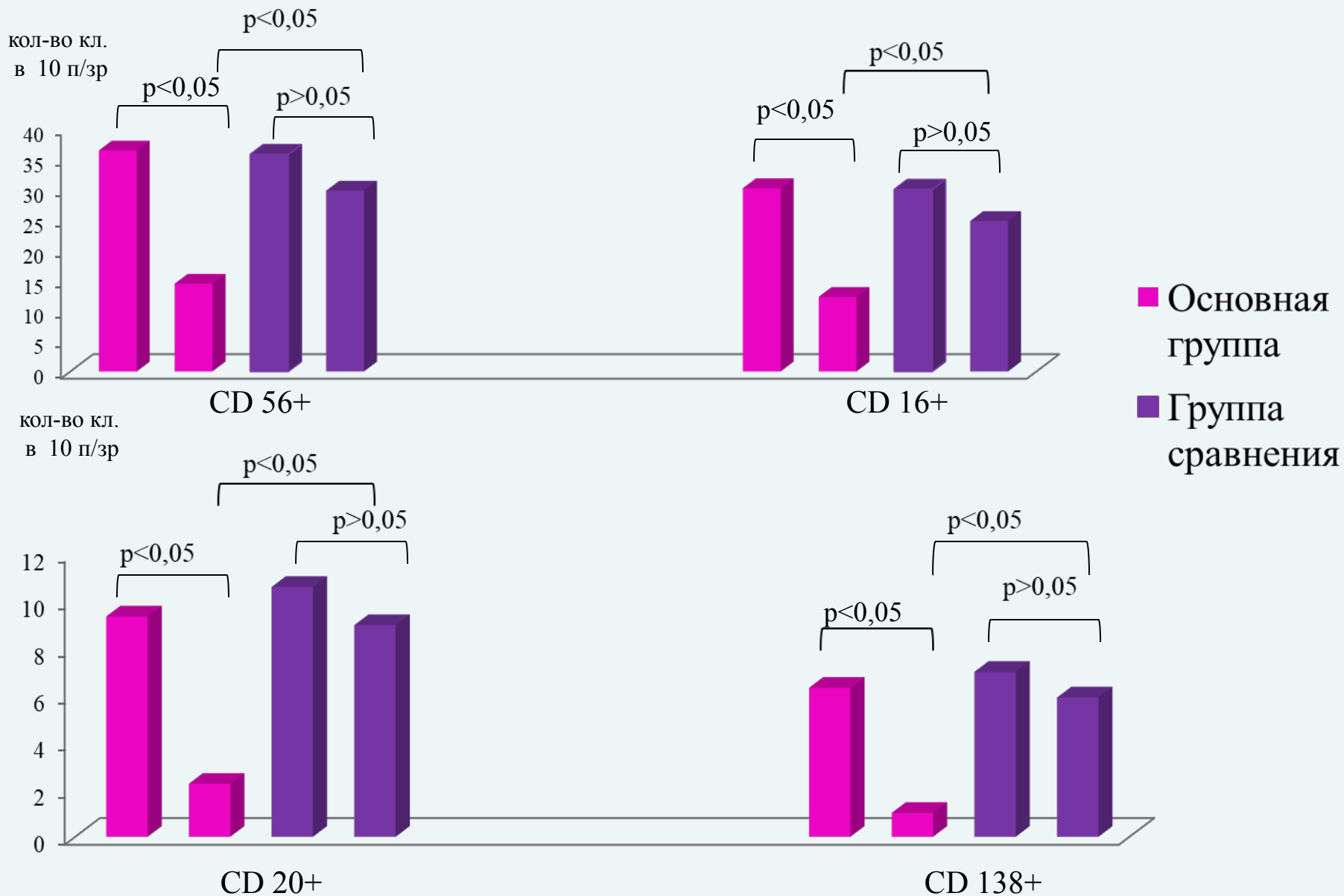
Частота встречаемости вирусной инфекции в эндометрии пациенток до и после лечения



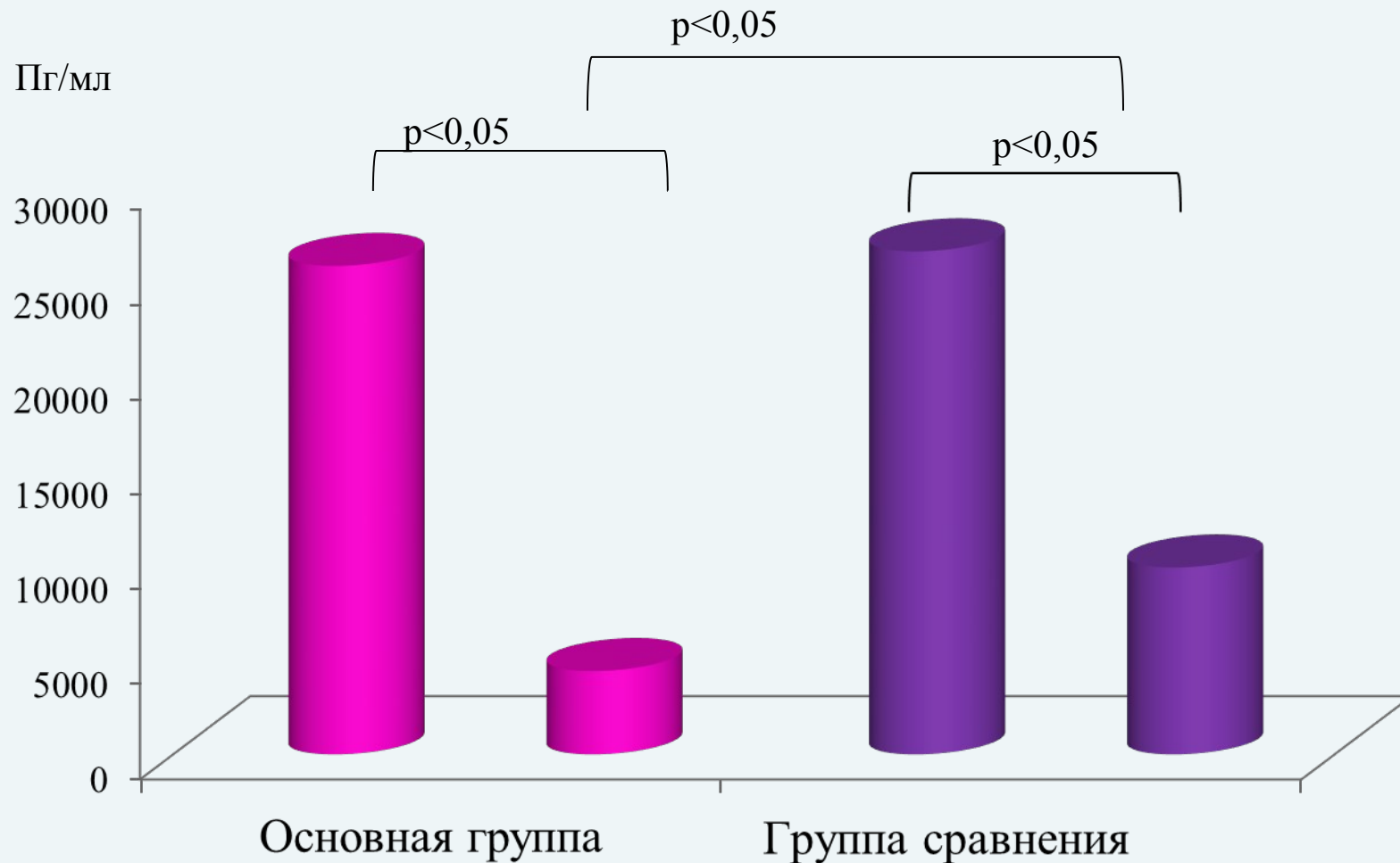
Динамика частоты встречаемости морфологических признаков ХЭ у обследуемых пациенток



Динамика НК-клеток , В-лимфоцитов и плазматических клеток в эндометрии обследуемых пациенток



Динамика ИЛ-6 в менструальной крови пациенток

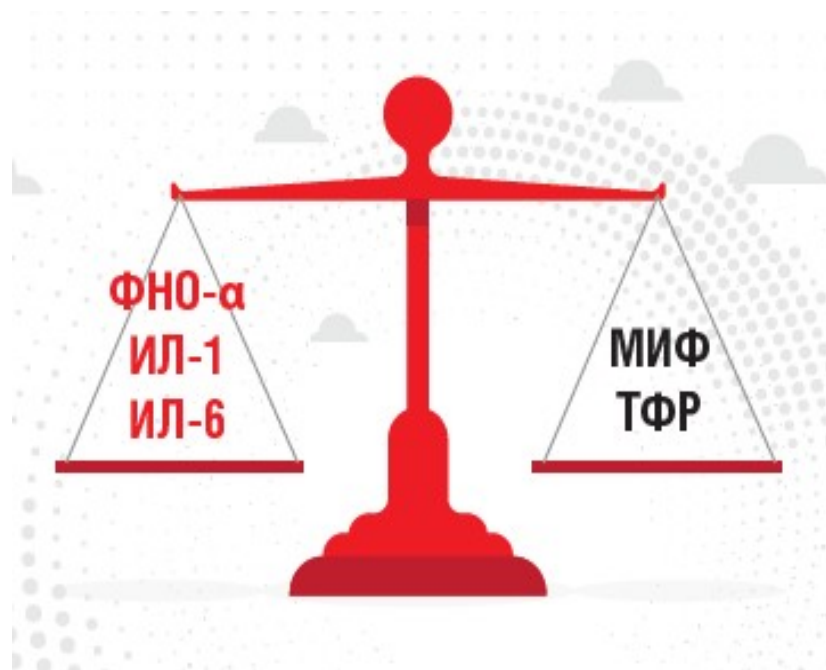


ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Среди женщин с ХЭ и невынашиванием беременности были выявлены пациентки, у которых в эндометрии и цервикальном канале присутствовали ассоциации бактериально-вирусной инфекции, что сопровождалось повышением уровней ИЛ-6 в менструальной крови до 26000 Пг/мл.

Для лечения данной категории пациенток был предложен новый высокоэффективный, неинвазивный метод низкочастотной электромагнитной терапии, который позволил достоверно снизить степень обсемененности эндометрия инфекционными агентами, максимально приблизить к нормативным показателям концентрацию ИЛ-6 в менструальной крови и повысить частоту вынашивания беременности до 93,3% случаев.

Цитокины - важные компоненты воспалительного процесса, необходимые для реализации защитных функций иммунной системы



В развитии этих реакций участвуют **провоспалительные** цитокины, факторы роста, хемокины.

Однако в некоторых случаях необходимо подавлять и сдерживать воспалительный процесс.

Для этого существуют **противовоспалительные** цитокины.

Провоспалительные цитокины

Цитокины, обладающие провоспалительной активностью, начинают секретироваться в организме в результате повреждения или проникновения инфекционного агента. Их вырабатывают активированные лимфоциты, клетки моноцитарного ряда, дендритные клетки и др.

Наиболее важными представителями этой группы цитокинов являются:

- ✓ интерлейкин-1;
- ✓ интерлейкин-6;
- ✓ фактор некроза опухоли α ;
- ✓ интерлейкин-17 и 18.

Цитокины, ответственные за воспалительную реакцию, синтезируются и секретируются в патологический очаг достаточно быстро. Они появляются там уже в течение часа и начинают оказывать свое действие, формируя зону воспаления:

- ✓ индуцируют экспрессию мембранных рецепторов, чувствительных к факторам воспаления;
- ✓ усиливают перемещение лейкоцитов из кровеносного русла в патологический очаг;
- ✓ стимулируют синтез других цитокинов со сходным действием;
- ✓ вызывают лихорадку;
- ✓ повышают продукцию белковых субстанций острой фазы воспаления;
- ✓ активируют деятельность нервной системы и желез внутренней секреции.

NB! в высоких концентрациях эти вещества способны вызывать патологические реакции.

Наиболее ярким их примером является септический шок.

Противовоспалительные цитокины

Наряду с существованием факторов, вызывающих воспалительную реакцию, в организме человека вырабатываются цитокины, которые способны подавлять ее.

Соотношение между ними – важный момент регуляции возникновения и развития воспаления, ведь от этого зависит не только течение патологического процесса, но и его исход.

Основными представителями этой группы цитокинов являются:

- ✓ интерлейкин-4;
- ✓ интерлейкин-10;
- ✓ интерлейкин-13;
- ✓ трансформирующий фактор роста бета.

➤ интерлейкин-4;интерлейкин-10;интерлейкин-13

Интерлейкин-4 вырабатывается Т-хелперами 2 типа. Он является антагонистом γ -интерферона, подавляет секрецию ФНО- α , интерлейкина-1, интерлейкина-6 и угнетает активность макрофагов и Т-лимфоцитов.

Совместно с другими цитокинами он способствует пролиферации тканевых базофилов.

Также Т-хелперы 2 типа вырабатывают интерлейкин-10 и 13, которые снижают синтез цитокинов, отвечающих за развитие воспаления, и усиливают пролиферацию тучных клеток и В-лимфоцитов.

В итоге угнетается клеточный иммунитет и стимулируется гуморальный (выработка антител).

➤ трансформирующий фактор роста бета.

Трансформирующий фактор роста бета синтезируется различными типами клеток, включая макрофаги и лимфоциты. Основной его функцией считается подавление активности и роста Т-лимфоцитов, а также макрофагов, нейтрофилов, естественных киллеров.

Он угнетает иммунный ответ и стимулирует репаративные процессы в организме за счет усиления синтеза коллагена.

исследование

«Возможности цитокинотерапии при хроническом эндометрите»

Выборочная совокупность n=58

Этап включения в исследование

Аспирационная биопсия эндометрия:
ИГХ, ПЦР-РТ, реакция обратной транскрипции,
микробиология

**Назначение препарата Суперлимф 25 ЕД
по 1 свече во влагалище 20 дней**

Через 20 дней

Аспирационная биопсия эндометрия:
ИГХ, ПЦР-РТ, реакция обратной транскрипции,
микробиология

Цель ИССЛЕДОВАНИЯ:

Повышение эффективности терапии хронического эндометрита путем модулирования локальной экспрессии факторов врожденного иммунитета

Характеристика групп

**Основная группа
43 пациентки**

**Группа сравнения
15 пациенток**

- Возраст $34,4 \pm 2,7$ лет
- ИМТ $23 \pm 0,6$ кг/м²
- **Длительность бесплодия от 2 до 16 лет, в среднем $4 \pm 0,7$ года**

Вид вмешательства	n=43	%
Гистероскопия, отдельное диагностическое выскабливание	17	39,5
Диагностическая лапароскопия	12	28
Лапароскопическая аппендэктомия	4	9,3
Лапароскопическая миомэктомия	1	2,3

Гинекологический анамнез

Гинекологические заболевания	n = 43	%
Хронический эндометрит	43	100
Первичное бесплодие	4	9,3
Вторичное бесплодие	39	90,7
Хронический сальпингоофорит	3	6,9
Полип эндометрия	10	23,2
Эктопия шейки матки	11	25,6
Дисплазия шейки матки	1	2,3
ВПЧ	5	11,6
Уреаплазменная инфекция	15	34,8
Микоплазменная инфекция	3	6,9
Кандидозный вульвовагинит	15	34,8
Сифилис	1	2,3
Миома матки	1	2,3

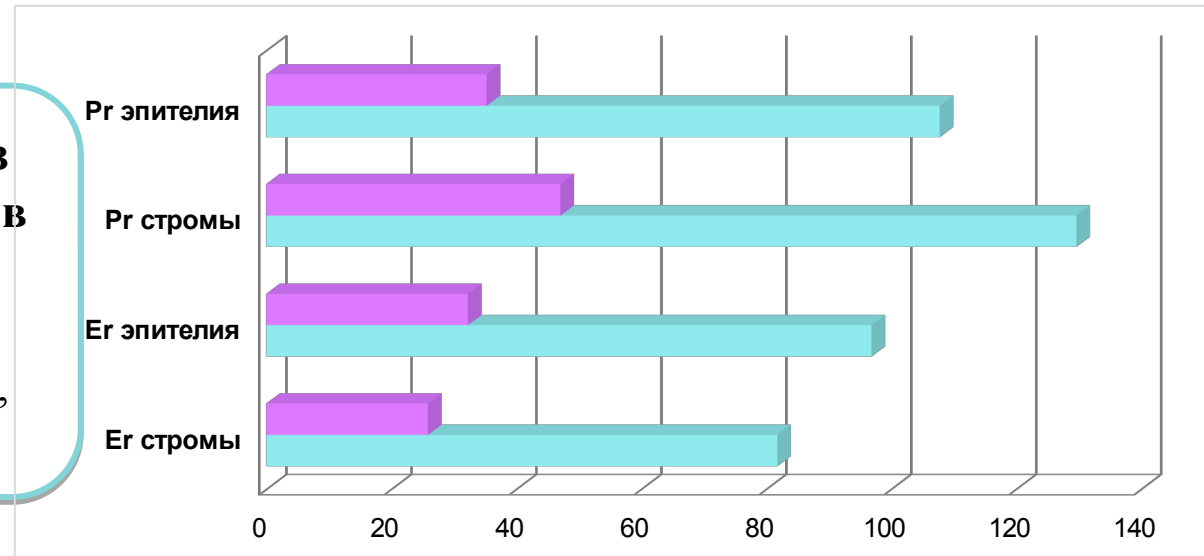
Акушерский анамнез

Исход беременности	n =39	%
Влагалищные роды	17	43,6
Артифициальный аборт	10	25,6
Самопроизвольный выкидыш	12	30,8
Участие в программах ВРТ (ЭКО)	8	20,5
Беременность, наступила в программе ВРТ	2	5,1

Рецептивность эндометрия

Фактор	Основная группа (n=43)		Группа сравнения (n=15)
	До	После	
Оценка рецептивности эндометрия			
Пиноподии, %	44,9±12,4	56,3±6,9	61±10,5
Er стромы	25,9±7,9	81,8±11,6	67,5±12,1
Er эпителия	32,3±6,2	96,9±9,2	74±18,6
Pr стромы	47,1±4,9	129,7±15,1	131,5±12,2
Pr эпителия	35,3±7,1	107,8±22,8	108,3±25,1

- ↑ числа пиноподий в **1,27** раз
 - в эпителии: ↑ экспрессии RE в **1,3** раза, RP в **3** раза
 - в стромальных клетках:
 ↑ экспрессии RE в **3,25** раза,
 RP в **2,7** раза.



Инфекционные факторы

Инфекционные агенты (всего случаев, %)

	До	После
ЦМВ	0	1 (2,3%)
ВПЧ	2 (4,65%)	0
Вирус Эпштейна Барр	24 (55,81%)	11 (25,58%)
HSV I	3 (6,95%)	20 (46,51%)
HSV II	11 (25,58%)	13 (30,23%)

- До начала лечения вирус Эпштейна Барр выявлялся у 55,8%
- После курса терапии частота вируса Эпштейна Брр снизилась в **2,18 раз.**

Из 24 пациенток с вирусным эндометритом гистологическое и иммуногистохимическое излечение наступило у 45,8%.

маркеры хронического эндометрита

Маркеры хронического эндометрита (качественно, %)			
	ДО	ПОСЛЕ	НОРМА
CD138	27 (62,8%)	17 (39,5%)	3 (6,9%)
CD20	23 (53,5%)	16 (37,2%)	2 (4,7%)
CD8	24 (55,8%)	27 (62,8%)	4 (9,3%)
CD4	24 (55,8%)	41 (95,3%)	4 (9,3%)
CD56	22 (51,2%)	23 (53,5%)	4 (9,3%)
HLA-DRII	24 (55,8%)	35 (81,4%)	3 (6,9%)

- CD 138 - детекция снижается в 1,6 раз.
- В-лимфоциты (CD20) -снижается в 1,4 раза.

инфекционные факторы хронического эндометрита на фоне лечения Суперлимфом

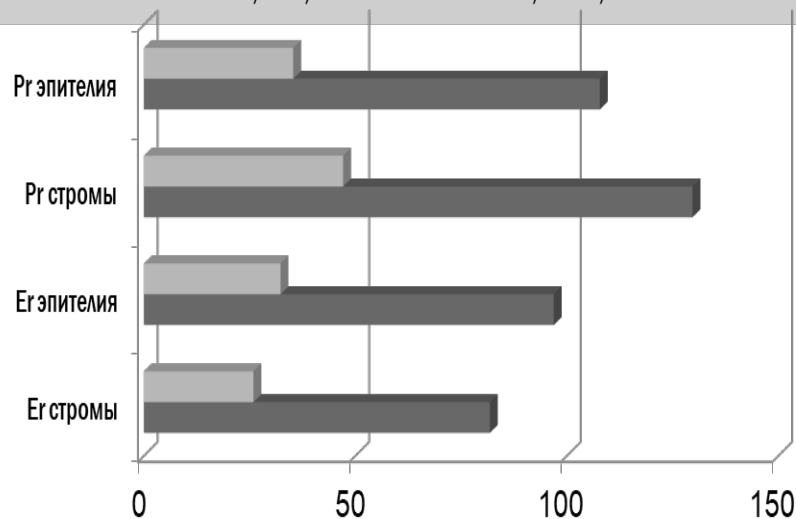
Инфекционные агенты (всего случаев, %)

	До	После
ЦМВ	0	1 (2,3%)
ВПЧ	2 (4,65%)	0
Вирус Эпштейна Барр	24 (55,81%)	11 (25,58%)
HSV I	3 (6,95%)	20 (46,51%)
HSV II	11 (25,58%)	13 (30,23%)

- До начала лечения вирус Эпштейна Барр выявлялся у 55,8%
- После курса терапии частота вируса Эпштейна Барр снизилась в 2,18 раз.
- Из 24 пациенток с вирусным эндометритом гистологическое и иммуногистохимическое излечение наступило у 45,8%.

восстановление рецептивности эндометрия на фоне лечения Суперлимфом

Фактор	Основная группа (n=43)		Группа сравнения (n=15)
	До	После	
Оценка рецептивности эндометрия			
Пиноподии, %	44,9±12,4	56,3±6,9	61±10,5
Er стромы	25,9±7,9	81,8±11,6	67,5±12,1
Er эпителия	32,3±6,2	96,9±9,2	74±18,6
Pr стромы	47,1±4,9	129,7±15,1	131,5±12,2
Pr эпителия	35,3±7,1	107,8±22,8	108,3±25,1



- Увеличение числа пиноподий в 1,27раз
- в эпителии: повышение экспрессии RE в 1,3 раза, RP в 3 раза
- в стромальных клетках: повышение экспрессии RE в 3,25 раза, RP в 2,7 раза.

Спонтанная беременность наступила у 44,2% пациенток в течение 4 месяцев

*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

Беременность

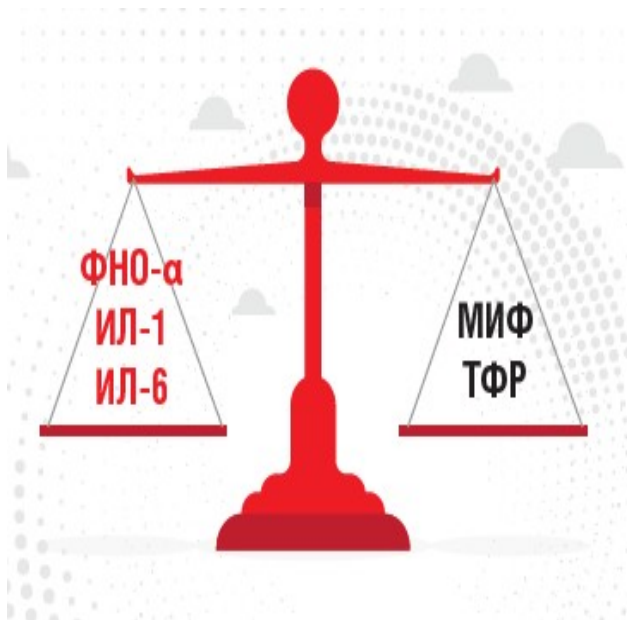
- **Спонтанная беременность** наступила у 19 (44,2%) пациенток в течение 4 месяцев.
- У 2-х (10,5%) произошел **самопроизвольный выкидыш** в сроке 6-7 недель.
- **17 беременностей** в настоящее время прогрессируют без осложнений.

Цитокины - регуляторные белки иммунной системы

Цитокины координируют все этапы развития воспаления и адекватность ответа на внедрение инфекта, обеспечивая его удаление, а затем и полноценную регенерацию поврежденных структур тканей.*

Воспалительные цитокины :

- ✓ координируют клеточные взаимодействия,
- ✓ регулируют миграцию клеток в очаг воспаления,
- ✓ их активацию и превращение в эффективные клетки,
- ✓ стимулируют заживление.
- ✓ предупреждают рецидив инфекции, связанный с дисбалансом иммунного состояния.



Суперлимф® настраивает физиологический иммунный ответ за счет балансирования про- и противовоспалительных цитокинов, а главное предупреждает рецидив инфекции, связанный с дисбалансом иммунного состояния.**

*«Цитокины».С.А.Кетлинский, А.С.Симбирцев СПб, Издательство ООО «Фолиант» 9-13

**Л.В.Ковальчук,Ю.Э.Доброхотова,Л.В.Ганковская,Н.В.Кореева/Применение препарата «Суперлимф» в лечении гинекологической патологии / Москва - 2011

Механизм действия локальной цитокинотерапии (Суперлимф®)

- активация клеток фагоцитарного ряда, фибробластов и усилением взаимодействий между этими клеточными элементами.
- стимуляция фагоцитоза макрофагов и нейтрофилов, выработка ими активных форм кислорода и азота
- повышение продукции клетками собственных цитокинов, регуляция их миграции
- активация противоопухолевой цитотоксичности

В то же время локальная цитокинотерапия регулирует функциональную активность фибробластов, синтез ими коллагена и гликозаминогликанов.

**Благодарю за
внимание**