

- **Возможности цитокинотерапии
в коррекции воспалительного
ответа эндометрия**

к.м.н, доцент кафедры акушерства и гинекологии
ФГБОУ ВО „ПИМУ“ МЗ России
Мотовилова Т.М.

Нижний Новгород
2020



Воспаление как защитно-приспособительная реакция организма

Воспаление — это комплексный, местный и/или общий патологический процесс, возникающий в ответ на повреждение или внедрение патогенного (инфекционного) возбудителя и проявляющийся в реакциях, направленных на устранение агентов повреждения и их продуктов и приводящий к максимальному восстановлению в зоне повреждения (репарации)

Хроническое воспаление в полости матки как причина эндометриальной дисфункции

- Морфофункциональные изменения эндометрия, в основе которых лежат нарушение секреторной трансформации эндометрия, высокая частота хронического эндометрита, дисбаланс рецепторов половых стероидных гормонов и изменение экспрессии биологически активных молекул, детерминирующие нарушение имплантации, плацентации и гибель эмбриона

Толибова Г.Х., 2020

Kimura F., Takebayashi A., Ishida M. et al. Chronic endometritis and its effect on reproduction: Review // J. Obstet. Gynaecol. Res. 2019. Vol. 45. №5. P. 951–960. [PMID: 30843321]

ХЭ как причина эндометриальной дисфункции

Эндометрий содержит большое число иммунокомпетентных клеток, что имеет большое значение для иммунологического взаимодействия между эндометрием и плодным яйцом, создания оптимальных условий для имплантации и плацентации

- нарушения менструального цикла
- бесплодие 56,8%
- невынашивание беременности 67,6%
- повторные неудачные попытки ЭКО и ПЭ 67,5%
- гестационные осложнения

Блесманович А. Е., Алехина А. Г. Хронический эндометрит как причина бесплодия // Молодой ученый. — 2016. — №22.1. — С. 1-3. — URL <https://moluch.ru/archive/126/35091>

Kimura F., Takebayashi A., Ishida M. et al. Chronic endometritis and its effect on reproduction: Review // J. Obstet. Gynaecol. Res. 2019. Vol. 45. №5. P. 951–960. [PMID: 30843321]

Современные особенности течения хронического эндометрита

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

В чем причины персистенции и неудач лечения инфекционно-воспалительных процессов?

- **формирование особых биологических свойств микробов и их устойчивости к лекарственным препаратам**
- **нерациональное использование противомикробных средств**
- **иммунодефицитные состояния**
- коинфицирование
- угнетение сапрофитной микрофлоры
- сопутствующие эндокринопатии
- особенности контрацепции и сексуального поведения

Характер этиологическ их факторов у пациенток с хроническим эндометрито М

показатель	1-я группа, n=128	1-я группа, n=128	2-я группа, n=25	2-я группа, n=25
	абс.	%	абс.	%
Вирусные инфекции (суммарно)	80	62,5	9	36
ВПГ 1 и 2 типов	24	26,6	3	12
ВПГ 4 типа (Эпштейн-Барр)	33	25,8	0	0
ВПГ 5 типа (ЦМФ)	22	17,2	0	0
ВПЧ (любой тип)	26	20,3	5	20
ИППП (суммарно)	76	59,4	5	20
<i>Chlamidia trachomatis</i>	40	31,3	2	8
<i>Mycoplasma genitalium</i>	36	28,1	1	4
Условно-патогенная флора				
<i>Mycoplasma hominis</i>	8	6,3	2	8
<i>Ureaplasma urealiticum</i>	16	12,5	2	8
Аэробная флора	58	45,3	3	12
Анаэробная флора	29	22,7	1	16
<i>Candida albicans</i>	24	18,8	4	16
Микст-инфекции	104	81,3	10	40

Дикке Г.Б., Остроменский В.В. Нарушение иммунного статуса при хроническом эндометрите и опыт его коррекции посредством локальной цитокинотерапии. Акушерство и гинекология.

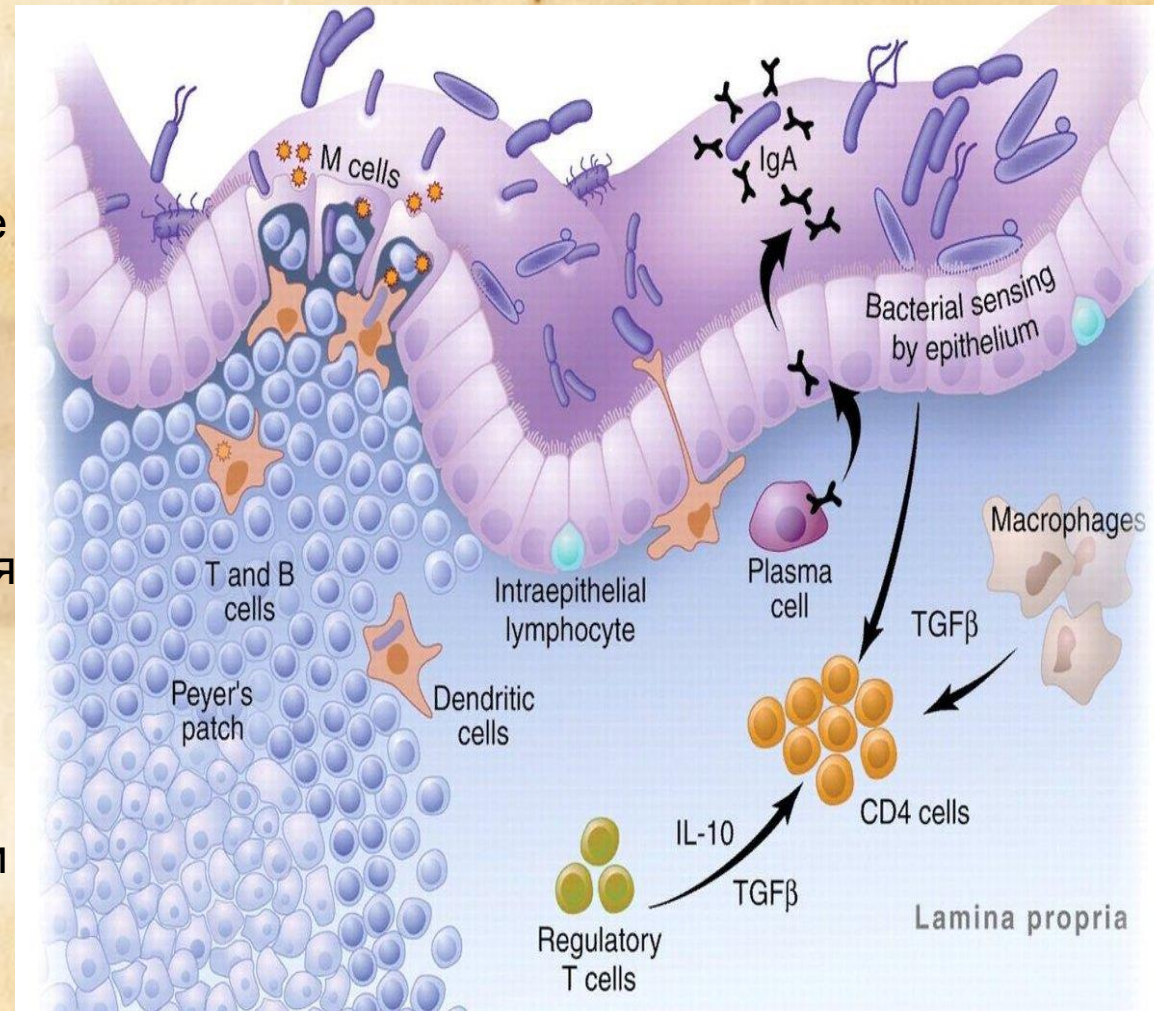
2019; 9:139-46

Мукозальный иммунитет — первая линия защиты на пути инфекций

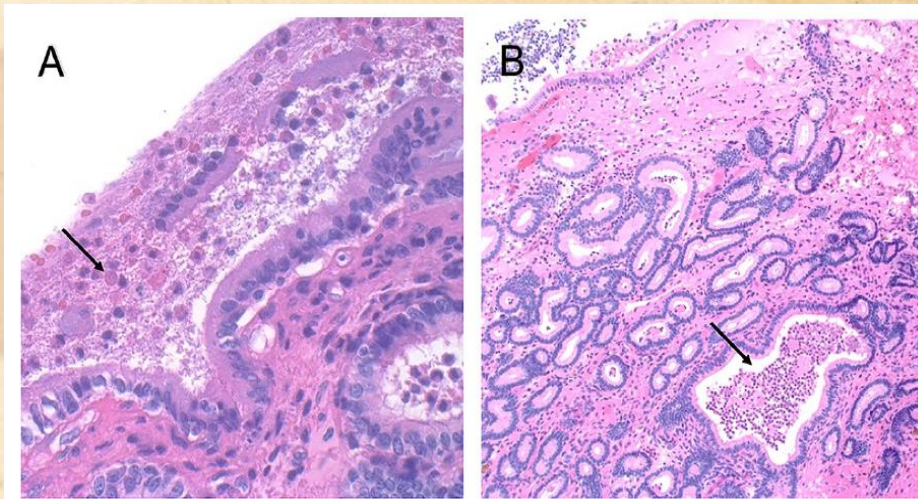
Слизистые оболочки являются тонкими и проницаемыми барьерами, они осуществляют такие физиологические функции, как:

- ✓ газообмен (легкие)
- ✓ абсорбция пищи (кишка)
- ✓ сенсорные функции (глаза, нос, рот, глотка)
- ✓ репродуктивные функции (половая система)

Слизистые оболочки являются излюбленным местом входа инфекционных агентов в организм. Это связано с их морфологическими особенностями



Патогенетические черты эндометрита

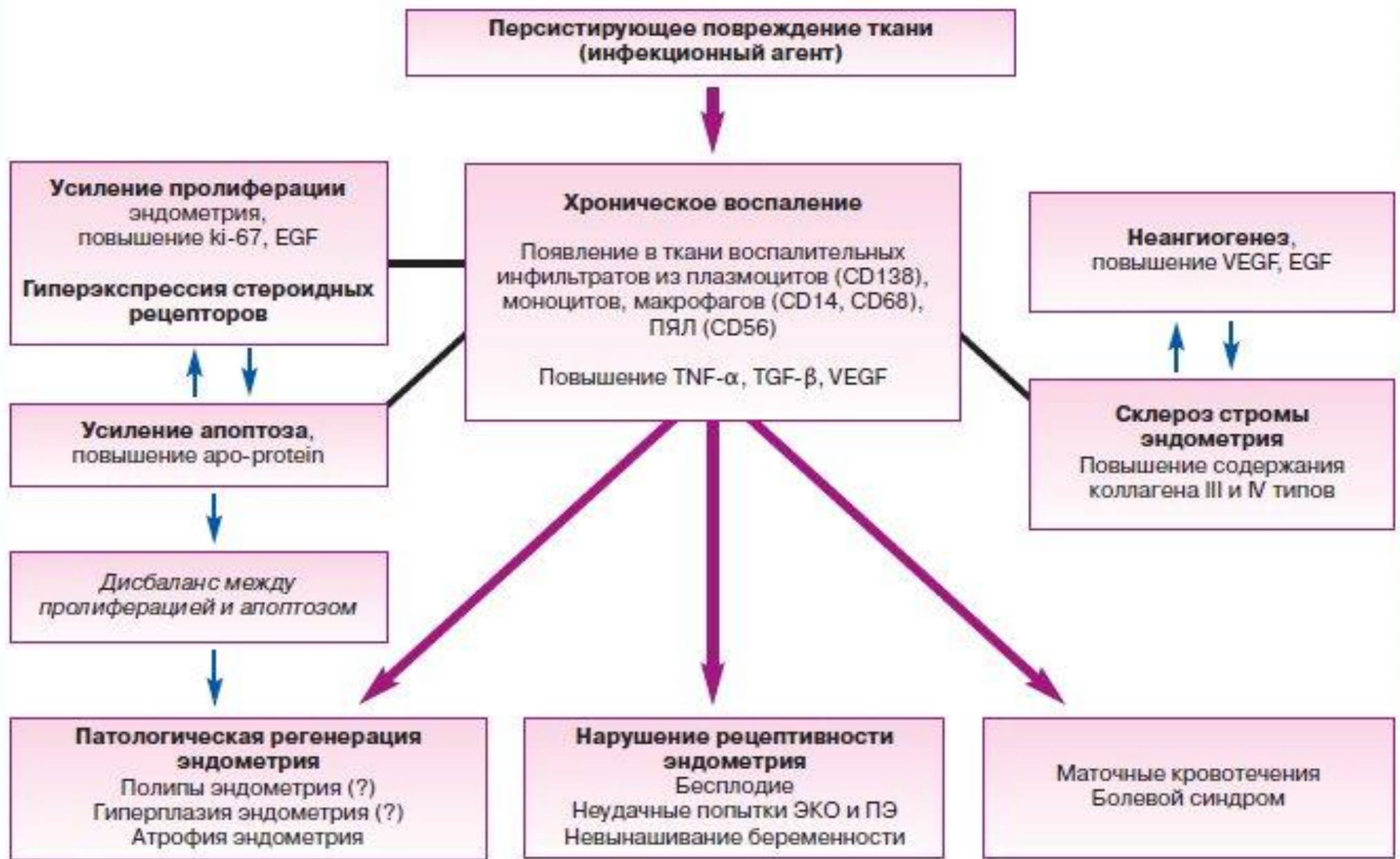


- Микробы прикрепляются к клеткам просветной поверхности эндометрия (А) и глубже в ткани желез (В)
- Микроорганизмы стремятся к более глубокой инфильтрации в железы к богатым питательными веществами секрета
- Снижение иммунного ответа (цитокинов, интерлейкинов и нейтрофилов) в области адгезии биопленки

Компоненты врожденного иммунитета

- **Физические барьеры** - плотные соединения на коже, поверхностях эпителия и слизистой оболочки, слизь, эндотелиальные клетки сосудов
- **Ферменты**, вырабатываемые в эпителиальных и фагоцитарных клетках (лизоцим).
- **Сывороточные белки**, участвующие в воспалительных реакциях (компоненты комплемента, С-реактивный белок, лектины и фиколины)
- **Антимикробные пептиды** (дефензины, кателицидины) на поверхности клеток и в гранулах фагоцитов
- **Клеточные рецепторы**, реагирующие на микроорганизмы и запускающие продукцию цитокинов и интерферона (Toll-подобные рецепторы TLR)
- **Клетки**, выделяющие цитокины и другие медиаторы воспаления (макрофаги, тучные клетки, естественные клетки-киллеры, врожденные лимфоидные клетки)
- **Фагоциты** (нейтрофилы, моноциты, макрофаги)

Патогенез хронического эндометрита.



Примечание.

EGF – эпидермальный фактор роста

Апо- 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

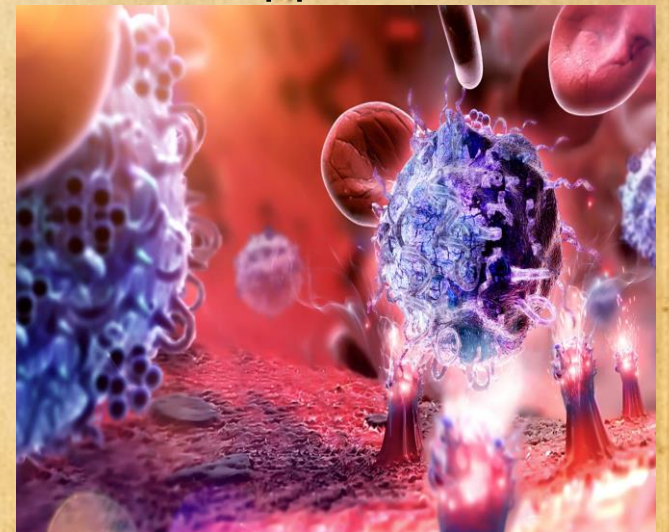
ЭКО – экстракорпоральное оплодотворение

ПЭ – перенос эмбрионов

Что такое цитокины?

Сигнальные белки в реализации защитных функций иммунной системы

- 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





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

В развитии этих реакций участвуют **провоспалительные** цитокины:

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

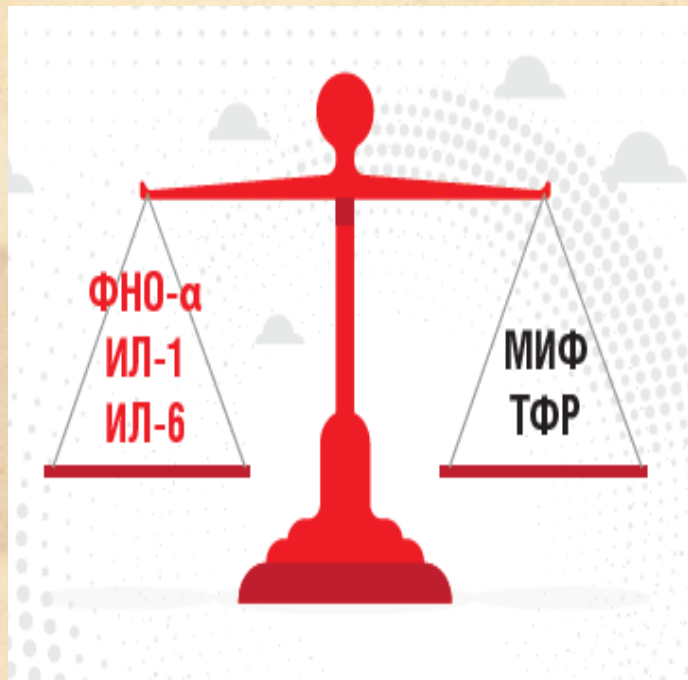
NB! в высоких концентрациях эти вещества способны вызывать патологические реакции

Для этого существуют **противовоспалительные** цитокины:

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

Цитокиновый дисбаланс при хроническом воспалении эндометрия

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



При ХЭ происходит нарушение баланса между про- и противовоспалительными цитокинами с преобладанием последних

Изменения цитокинового статуса в эндометрии служат препятствием ... успешной имплантации и предотвращения выкидыша***

Суперлимф® настраивает физиологический иммунный ответ за счет балансирования про- и противовоспалительных цитокинов, ... и 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

***Толибова Г.Х., 2020

Основные принципы этиопатогенетической терапии ХЭ

- **антимикробная терапия** – при идентифицированном (доказанном) микробном факторе, а также в период обострения воспаления
- в условиях хронической, длительно персистирующей вирусной или смешанной инфекции целесообразна **иммуномодулирующая терапия**
- широкое использование немедикаментозных многоцелевых методов лечения (физиотерапия, СКЛ)
- дифференцированное назначение гормонотерапии
- нормализация микробиоценоза, санация экстрагенитальных очагов инфекции

Механизм действия локальной цитокиноотерапии Суперлимф

Оптимальная комбинация антимикробных пептидов и цитокинов обеспечивает:

- активацию клеток фагоцитарного ряда, фибробластов и усиление взаимодействий между этими клеточными элементами
- регуляцию функциональной активности фибробластов и синтеза ими коллагена и гликозаминогликанов
- стимуляцию фагоцитоза макрофагов, нейтрофилов и выработки ими активных форм кислорода и азота
- повышение продукции клетками собственных цитокинов, регуляция их миграции
- активацию противоопухолевой цитотоксичности

Заключение

Залог успешных лечебно-реабилитирующих мероприятий при воспалительной репродуктивно значимой патологии эндометрия — это:

1. Осознание полимикробного характера инфекционно-воспалительного процесса
2. Учет возможности персистенции устойчивых форм микробов
3. Понимание необходимости коррекции иммунодефицита в случае хронического инфекционно-воспалительного процесса
4. Нецелесообразность унифицированного формального диагностического и лечебного подхода
5. Использование этиопатогенетически обоснованных препаратов и методик с многовекторным взаимопотенцирующим эффектом для пролонгирования результатов лечения