

Способы эффективного влияния на саногенез при персистирующем воспалении в полости матки

к.м.н., доц. кафедры акушерства и гинекологии
ФГБОУ ВО ПИМУ МЗ РФ
Мотовилова Т.М.

НЖЗ - 2018

Основной вектор проблем женской фертильности — на эндометрии

- Удельная доля маточного фактора в генезе репродуктивных нарушений, включая эндометриопатию, — 62%
- Маточный фактор — независимый фактор бесплодия и невынашивания беременности, а также неудач ЭКО и ПЭ
- Нарушения имплантации — наиболее значимый и пока малопреодолимый механизм ранних потерь беременности
- Широкий спектр патологических состояний эндометрия — от атрофии и аменореи до гиперпластических процессов и АМК, однако ведущая причина любой патологии — хроническое воспаление

Факторы риска патологии эндометрия в аспекте репродуктивных нарушений

- ✓ Внутриматочные вмешательства в анамнезе (аборты, диагностические выскабливания, гистероскопии, ВМК)
- ✓ Перенесенные инфекционно-воспалительные заболевания гениталий
- ✓ Яичниковая недостаточность и дисфункция
- ✓ Сосудистая патология и нарушение реологических свойств крови

Как результат - невынашивание беременности, бесплодие, неудачные попытки ВРТ, либо гестационные нарушения

Основные цели и задачи лечения хронического воспаления эндометрия

- элиминация или снижение активности/ титра возбудителей при их обнаружении
- улучшение рецептивной и регенераторной способности эндометрия
- восстановление менструальной и репродуктивной функций

Важно добиться такого состояния эндометрия, при котором была бы возможна полноценная имплантация и вынашивание беременности



Как и чем лечить?

Основные принципы терапии

- соблюдение этапности лечения
- этиопатогенетическая терапия – в зависимости от выявленных этиологических факторов, а также патогенетического варианта воспаления
- антибактериальная химиотерапия – только в период обострения и/или при наличии специфической инфекции
- широкое использование немедикаментозных многоцелевых методов лечения (физиотерапия, СКЛ)
- дифференцированное назначение гормонотерапии
- нормализация биоценоза влагалища, санация инфекции



Конкордантность микрофлоры нижнего этажа полового тракта и эндометрия

- хламидии в эндометрии выявляются в 3 раза, а гонококки – в 6 раз чаще, чем в цервикальном канале
- в целом идентичность микрофлоры влагалища и эндометрия – 28-50,2 %, цервикального канала и эндометрия – около 33%
- выявление условно-патогенных аэробных микроорганизмов (*E. coli*, *Streptococcus* spp., *Staphylococcus* spp., *E. faecalis*) в слизистой эндометрия значительно выше, чем в цервикальном канале и влагалище

Cicinelli E., De Ziegler D., Nicoletti R. et al., 2009

Cicinelli E., Ballini A., Marinaccio M. et al., 2012

Аксененко В.А., 2013

Гомболевская Н.А., Марченко Л.А., Анкирская А.С., 2012

Клинические рекомендации под ред. Серова В.Н., Сухих Г.Т., 2014

Метод этиотропной терапии должен определяться результатами микробиологического исследования полости матки

Пайпель-биопсия эндометрия и использование эндобраша

- посев эндометрия на аэробную и анаэробную микрофлору с определением чувствительности к антибиотикам и бактериофагам
- ПЦР гомогената эндометрия



Контаминированный эндометрий: насколько частая ситуация при хроническом воспалении?

- Из 250 больных с морфологически верифицированным диагнозом хронического эндометрита позитивные результаты микробиологического исследования эндометрия продемонстрированы у 88-ми (35,2%)
- Флора в полости матки представлена преимущественно ассоциациями микроорганизмов (88,6%), среди которых доминировали представители условно-патогенной группы
- Лидирующие микроорганизмы в эндометрии: Staphylococcus spp. (22,8%), Enterococcus (17,5%), Escherischia coli (16,7%)

*Мотовилова Т.М., Качалина Т.С., Гречканев Г.О.,
Зиновьева О.С., Чикалова К.И., 2017*

Обоснование для проведения микробиологического исследования эндометрия: собственные данные

При проведении корреляционного анализа между вероятностью обсемененности эндометрия и величиной ИЛ-6 в менструальной крови установлено, что уровень ИЛ-6 ≥ 7000 пг/мл указывает на присутствие инфекционного агента в эндометрии у пациенток с хроническим эндометритом



Замыслова В.П., Мотовилова Т.М., Боровкова Л.В., 2017

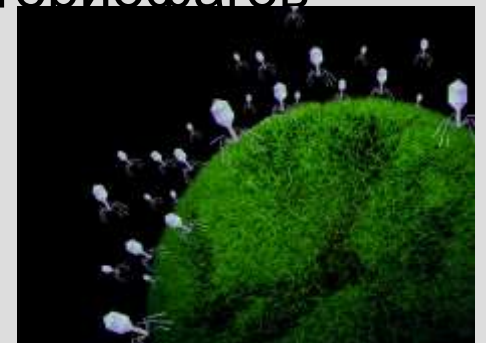
Требования ВОЗ к антимикробным препаратам

- высокая эффективность
- доступная стоимость
- низкая токсичность и хорошая переносимость
- медленное развитие устойчивости возбудителя к применяемым лекарственным средствам
- возможность перорального применения
- возможность снижения кратности приема и высокая приверженность пациентов приему (комплаентность)
- возможность использования во время беременности, лактации и у детей

Современные адаптированные коммерческие препараты бактериофагов отвечают всем этим требованиям!

Характерные черты терапии бактериофагами

- фаги самокопируются и самолимитируются по объективной потребности (принцип «автоматического дозирования»)
- оказывают должный бактерицидный эффект селективной деконтаминации в 78,3 - 93,6% случаев
- активны в биопленках, обладают высокой проникающей способностью в ткани
- отсутствует необходимость применения пробиотиков и антимикотических препаратов после антимикробной терапии фагами
- различные лекарственные формы препаратов бактериофагов можно сочетать с другими видами лечения
- не имеют противопоказаний, могут быть созданы и адаптированы



Особенности фармакокинетики препаратов бактериофагов

после однократного перорального приема препарата фаги обнаруживаются:

- в образцах крови через 1-6 часов
- в бронхиальном содержимом — через 1,5 часа
- в ликворе и моче — через 2-9 часов
- в околоплодных водах — через 17-19 часов

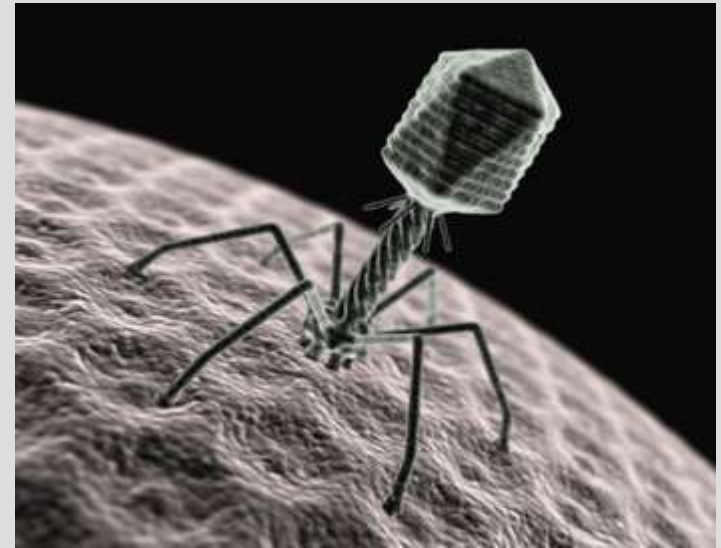
Динамика и сроки выведения гомологичного фага зависят от фагочувствительности возбудителя — в среднем 3-7 дней



*Каттер Э., Судаквелидзе А., 2012;
Парфенюк Р.Л., 2004; Трушков А.Г., 2003*

Уровни чувствительности различных микроорганизмов к препаратам бактериофагов

- Staphylococcus spp. – 72-88%
- Streptococcus spp. - 60-82%
- E.coli – до 85%
- P.aeruginosa – 59-74%
- Klebsiella — до 87%



Увеличение литической активности фагов на 15-18% возможно при внедрении (сборе, идентификации, учете) штаммов микроорганизмов, характерных для данного региона или ЛПУ, в цикл производства препаратов

Универсальная схема применения препаратов бактериофагов при лечении эндометрита

- БФ вводят в полость матки медленно, в количестве 4-6 мл, через день, на курс 3-5 введений
- После введения препарата устанавливают смоченный фагом тампон в задний свод влагалища
- Пероральный прием: 20-30 мл дважды в сутки натошак для системного воздействия на очаги экстрагенитальной инфекции и потенцирования местного лечебного эффекта
- Целесообразна комбинация бактериофаготерапии с некоторыми немедикаментозными методами

Умение комбинировать и сочетать — особый навык

в случае одновременного комплексного использования двух терапевтических факторов возможно взаимопотенцирование их физиологического и лечебного действия с активизацией общих саногенетических механизмов и местных реакций, направленных на борьбу с патологическим процессом, а также удлинение периода последствий

Саногенéз (лат. *sanus* «здоровый» + греч. *γενεσις* «происхождение, возникновение») — комплекс защитно-приспособительных механизмов, направленный на восстановление нарушенной саморегуляции организма

Улащик В.С., 2008
Абрамов Б.Э., 2008
Википедия

Основные терапевтические свойства ИК-лазера

- Физиотерапевтический метод, широко применяющийся для восстановления морфофункционального потенциала биотканей (биостимулятор):
 - особая, специально подобранная, длина волны с оптимальной проникающей способностью в ткани
 - улучшение микроциркуляции и реологических свойств крови
 - снятие отека
 - реализация иммуномодулирующего действия
 - стимуляция пролиферативной активности клеток и усиление репарации
 - оптимизация функциональной активности желтого тела
 - активизация литической способности бактериофагов (результаты собственного эксперимента)



*Федорова Т.А., Москвин С.В., Аполихина И.А., 2009
Стругацкий В.М., Маланова Т.Б., Арсланян К.Н., 2008;
Евстигнеев А.Р., 2014; Мотовилова Т.М., Качалина Т.С., 2005*

Схема №1 применения бактериофагов при комплексном лечении хронического эндометрита

- Применяется при наличии неспецифического инфекционного процесса в полости матки, гипопластическом типе воспаления
- Первая фаза менструального цикла, опорожненный мочевой пузырь, нормальная микрофлора и pH влагалища, отсутствие противопоказаний
- Комплексный жидкий пиобактериофаг вводится в асептических условиях внутриматочно медленно через тонкий гибкий катетер в количестве 4-6 мл №5 через день
- Параллельно проводятся процедуры низкоинтенсивной ИК-лазеротерапии с частотой 80-1500 Гц и мощностью в импульсе до 5 Вт (проекция матки и придатков, яремная вырезка, кубитальные ямки) продолжительностью 10 мин №10

Собственные результаты лечения неспецифического ХЭ сочетанием бактериофагов и лазера

- по предложенной методике пролечено 148 пациенток
- уменьшение болевых ощущений и исчезновение белей — в 100% случаев
- нормализация менструальной функции у 83,9% женщин
- по данным УЗИ и доплерометрии положительная динамика отмечена в 68,9%
- нормализация или существенное снижение уровня ИЛ-6 в цервикальной слизи в 77,4% наблюдений
- позитивный микробиологический эффект — в 91,5% случаев

Собственные результаты лечения неспецифического ХЭ

- в течение 2-х лет беременность наступила у 71,6% женщин и закончилась родами в 68,4% из них
- среди женщин с неудачными попытками ЭКО и ПЭ в анамнезе после очередной попытки забеременели 73,2%
- в 4-х случаях — преждевременные роды, в 3-х случаях — повторная неразвивающаяся беременность, в 2-х — самопроизвольный выкидыш, у остальных беременность прогрессировала успешно
- одна пациентка по личным мотивам прервала беременность

Основные терапевтические свойства медицинского озона в аспекте воздействия на эндометрий

- способность подавлять различные виды бактерий, вирусов, грибов и простейших за счет дезорганизации их оболочки (антисептическое действие)
- способность воздействовать на систему местного иммунитета, а также стимулировать микроциркуляцию, улучшать реологические свойства крови и тканевое дыхание
- эффекты озона дозозависимы

*Конторщикова К.Н., Перетягин С.П., 2006
Гречканев Г.О., 2011*

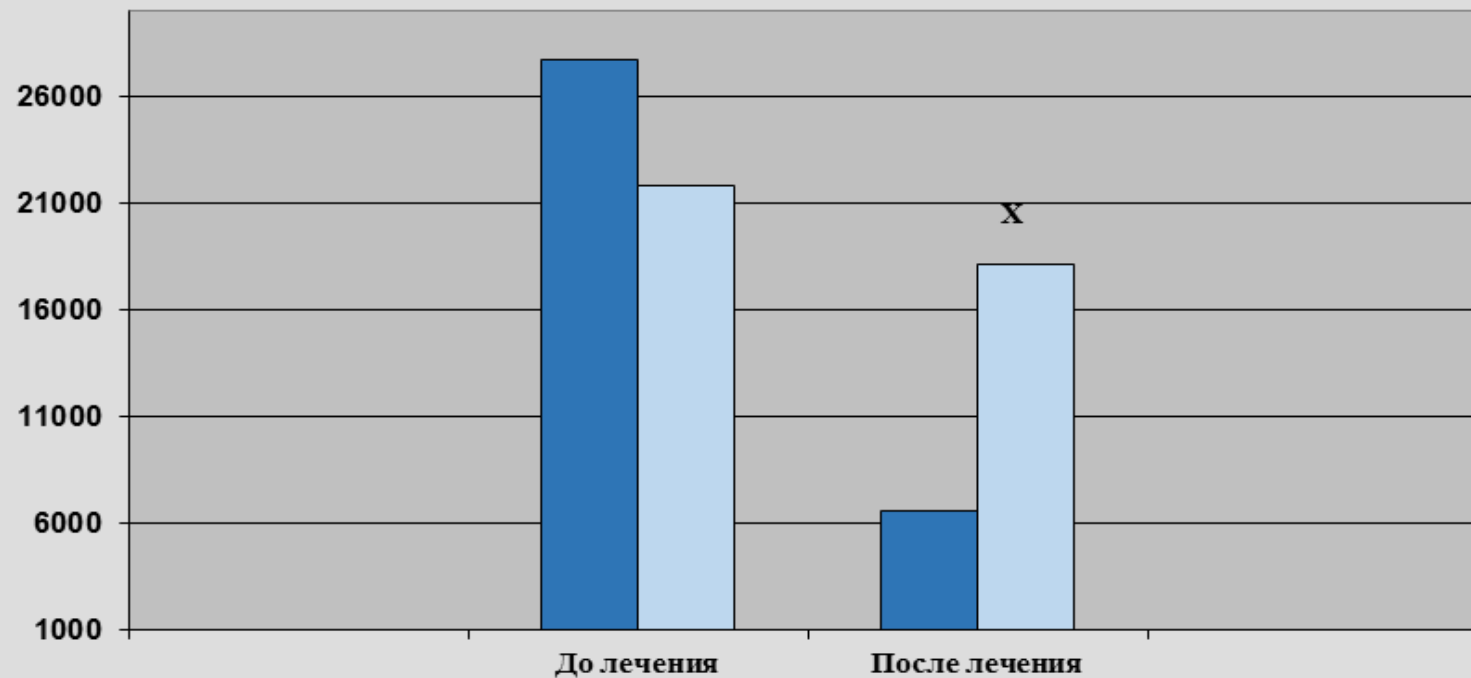
Схема №2 применения бактериофагов при комплексном лечении хронического эндометрита

- Используется в случае наличия противопоказаний к применению лазерного излучения (гиперпластические процессы эндо- и миометрия), специфического или полимикробного характера воспаления
- В асептических условиях проводится внутриматочное орошение озонированным физ.раствором 0,9%NaCl в количестве 400 мл (концентрация озона в озono-кислородной смеси - 4500-5000 мкг/л)
- Комплексный жидкий пиобактериофаг вводится внутриматочно медленно через тонкий гибкий катетер в количестве 4-6 мл № 5 через день
- Дополнительно пиобактериофаг назначается перорально по 20-30 мл 2 раза в сутки натощак в течение 10 дней

Мотовилова Т.М., Гречканев Г.О., Качалина Т.С., 2017

Динамика ИЛ-6 в менструальной крови при проведении озонотерапии (n=57) в сравнении с традиционным лечением (n=31)

ИЛ-6, пг/мл



■ I группа

□ II группа

Динамика данных ЦДК на фоне озонотерапии (n=57) в сравнении с традиционным лечением (n=31)

Сосуды бассейна маточной артерии	Группы больных	Индекс резистентности (IR)	
		До лечения	После лечения
Радиальные артерии	I	0,76± 0,00	0,69± 0,00 *(p=0,048)
	II	0,72± 0,01	0,67± 0,01 **
Базальные артерии	I	0,67± 0,01	0,67± 0,01 **
	II	0,64± 0,01	0,60± 0,01**
Спиральные артерии	I	0,61± 0,01	0,55± 0,01*(p=0,00005)
	II	0,57± 0,01	0,51± 0,01**(p=0,006)

Примечание: * - достоверность различий (p<0,05) показателя по отношению к исходному; ** - достоверность различий (p<0,05) показателя II группы по отношению к показателю I группы

Возможные побочные эффекты при проведении процедур

- спастические боли внизу живота – при быстром интенсивном введении охлажденного раствора в полость матки
- подъем температуры тела – вследствие выраженного бактерицидного эффекта фагов
- кратковременное снижение АД и головокружение – из-за расширения сосудов и перераспределения крови при лазерном воздействии



ПАТЕНТ

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

№ 2493863

**СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО
НЕСПЕЦИФИЧЕСКОГО ЭНДОМЕТРИТА**

Патентообладатель(и): ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО
ОБРАЗОВАНИЯ "НИЖЕГОРОДСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ
МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ" МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И
СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ (ГБОУ ВПО
"НижеГМА" Минздравсоцразвития России) (RU)

Автор(ы): см. на обороте

Заявка № 2012120729

Приоритет изобретения 18 мая 2012 г.

Зарегистрировано в Государственном реестре
изобретений Российской Федерации 27 сентября 2013 г.

Срок действия патента истекает 18 мая 2032 г.

Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности

Б.П. Симонов



ПАТЕНТ

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

№ 2612087

Способ лечения хронического воспаления эндометрия

Патентообладатель: Государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего профессионального образования
"Нижегородская государственная медицинская академия"
Министерства здравоохранения Российской Федерации
(ГБОУ ВПО Нижегородская государственная медицинская академия Минздрава России) (RU)

Авторы: Мотовилова Татьяна Михайловна (RU), Гречканев
Геннадий Олегович (RU), Качалина Татьяна Симоновна (RU),
Пономарева Ирина Владимировна (RU)

Заявка № 2015151883

Приоритет изобретения 03 декабря 2015 г.

Дата государственной регистрации в
Государственном реестре изобретений
Российской Федерации 02 марта 2017 г.

Срок действия исключительного права
на изобретение истекает 03 декабря 2035 г.

Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности

Г.П. Илизаров



Практические рекомендации

- После проведения внутриматочного введения препаратов в полость матки желательно, чтобы пациентка находилась в горизонтальном положении с приподнятым тазом в течение 15-20 минут;
- Тампон из влагалища следует удалить не ранее, чем через 2-3 часа;
- На фоне комплексного противовоспалительного лечения с включением поливалентных препаратов бактериофагов в сочетании с НИЛТ или медицинским озоном по предложенным методикам рекомендовано сокращение курсовых дозировок или отказ от назначения дезагрегантов, иммуномодуляторов, антиоксидантов

Особенности использования и хранения препаратов бактериофагов

- Оптимальная температура 4-8 °С (нижняя полка в холодильнике)
- Способны выдерживать небольшое нагревание
- Сохраняют активность до 2-х лет при надлежащих условиях хранения
- Удобная расфасовка, фирменная тара и правильный забор позволяют сохранять стерильность и активность препарата

**Препараты бактериофагов производства
ФГУП НПО «Микроген» МЗ РФ —
зарегистрированные лекарственные
средства!**



Благодарю за внимание!

tatyana.m.motovilova@gmail.com

8-951-908-89-37

