DOI: 10.32364/2618-8430-2023-6-2-88-94

Оценка эффективности цитокинотерапии в лечении хронического эндометрита у женщин с репродуктивными потерями

Т.А. Плужникова, Е.А. Алябьева, И.В. Самарская

СПб ГБУЗ «Родильный дом № 1», Санкт-Петербург, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценить эффективность применения цитокинового препарата в качестве адъювантной терапии хронического эндометрита (ХЭ) у женщин с репродуктивными потерями.

Материал и методы: проведено проспективное когортное исследование. Под наблюдением находилось 60 женщин с репродуктивными потерями в анамнезе, обратившихся на прегравидарном этапе с целью выявления возможных причин потери беременности и подготовки к предстоящей беременности. У всех пациенток гистологически и иммуногистохимически установлен диагноз ХЭ умеренной и выраженной степени, все прошли двухэтапный курс лечения. На первом этапе пациентки получали стандартное лечение — антибактериальную и энзимотерапию. Пациентки основной группы (n=30, средний возраст 32,9±7,1 года) дополнительно получали локальную адъювантную цитокинотерапию ректально в свечах в течение 20 дней, пациентки группы сравнения (n=30, средний возраст 33,5±7,5 года) — только стандартную терапию. Через 1 мес. после окончания курса лечения выполняли контрольное исследование эндометрия на 21–23-й дни овариального цикла. Оценивали гистопатологические изменения эндометрия и содержание иммуногистохимических маркеров CD16, CD20, HLA-DR и CD138.

Результаты исследования: по данным иммуногистохимического исследования в основной группе признаки умеренно выраженного ХЭ выявлены у 16 (53,3%) пациенток, выраженного ХЭ — у 14 (46,7%), в группе сравнения — у 21 (70,0%) и 9 (30%) соответственно. После лечения соответствующие показатели в основной группе составили 6 (20%) и 1 (10%), в группе сравнения — 7 (23,3%) и 9 (30%). Проведение комплексной терапии в обеих группах способствовало статистически значимому снижению всех изученных ($CD16^+$, $CD20^+$, $HLA\text{-}DR^+$, $CD138^+$) показателей локального иммунитета. Снижение маркеров CD20 и CD138 в результате лечения в основной группе было более выражено, чем в группе сравнения ($p=0,005$ и $p<0,001$ соответственно).

Заключение: применение локальной цитокинотерапии у пациенток с привычным невынашиванием беременности является эффективным в коррекции иммунного дисбаланса и позволяет улучшить морфофункциональное состояние эндометрия.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: хронический эндометрит, привычное невынашивание беременности, цитокины, цитокинотерапия, прегравидарная подготовка.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: *Плужникова Т.А., Алябьева Е.А., Самарская И.В. Оценка эффективности цитокинотерапии в лечении хронического эндометрита у женщин с репродуктивными потерями. РМЖ. Мать и дитя. 2023;6(2):88–94. DOI: 10.32364/2618-8430-2023-6-2-88-94.*

Analysis of the efficacy of cytokine therapy in the treatment of chronic endometritis in women with reproductive losses

T.A. Pluzhnikova, E.A. Alyabeva, I.V. Samarskaya

Maternity Hospital No. 1, St. Petersburg, Russian Federation

ABSTRACT

Aim: to evaluate the efficacy of using cytokine as an adjuvant therapeutic agent for the treatment of chronic endometritis (CE) in women with reproductive losses

Patients and Methods: this prospective cohort study included 60 women with reproductive losses in the medical history who were examined at the preconception stage to identify potential causes of pregnancy losses and to prepare for future pregnancy. The diagnosis of moderate/severe CE was established by histological and immunohistochemical methods in all patients. All patients received a two-stage treatment course. At the first stage, patients received standard treatment — antibacterial and enzymatic therapy. The study group patients (n=30, mean age 32.9±7.1 years) additionally received adjuvant cytokine therapy in rectal suppositories for 20 days, and the comparison group patients (n=30, mean age 33.5±7.5 years) — only standard therapy. One month after the end of treatment, a control examination of the endometrium was performed on days 21–23 of the ovarian cycle to assess histopathological findings in the endometrium and to measure immunohistochemical markers CD16, CD20, HLA-DR and CD138.

Results: immunohistochemical tests showed that in the study group 16 (53.3%) patients had signs of moderate CR and 14 (46.7%) — severe CR, while in the comparison group 21 (70.0%) and 9 (30%) had moderate and severe CE, respectively. After the treatment these indicators in the study group amounted to 6 (20%) and 1 (10%), in the comparison group — 7 (23.3%) and 9 (30%). The combination therapy administered to both groups led to a statistically significant decrease in all evaluated ($CD16^+$, $CD20^+$, $HLA\text{-}DR^+$, $CD138^+$) indicators of local immunity. A decline in CD20 and CD138 markers after the treatment was more pronounced in the study group than in the comparison group ($p=0.005$ and $p<0.001$ respectively).

Conclusion: topical cytokine therapy in patients with recurrent pregnancy loss has demonstrated its effectiveness for the correction of immune imbalance as it improves the morphological and functional characteristics of the endometrium.
KEYWORDS: chronic endometritis, recurrent pregnancy loss, cytokines, cytokine therapy, preconception preparation.
FOR CITATION: *Pluzhnikova T.A., Alyabeva E.A., Samarskaya I.V. Analysis of the efficacy of cytokine therapy in the treatment of chronic endometritis in women with reproductive losses. Russian Journal of Woman and Child Health. 2023;6(2):88–94 (in Russ.). DOI: 10.32364/2618-8430-2023-6-2-88-94.*

Введение

Хронический эндометрит (ХЭ) является одной из частых причин нарушения репродуктивной функции. У женщин с репродуктивными потерями в анамнезе частота ХЭ составляет 52%, у пациенток с привычным невынашиванием — 70% и более [1–4].

Хронический эндометрит рассматривается как локальное воспаление эндометрия, непрерывно продолжающееся, при котором наступает дисбаланс между инфекционным агентом и иммунной системой эндометрия, что приводит к аномальному синтезу про- и противовоспалительных цитокинов [5–7].

Лечение ХЭ представляет собой непростую задачу из-за сложности определения этиологических факторов. Часто в эндометрии встречается полимикробная ассоциация (*Chlamydia trachomatis, Ureaplasma spp., Enterococcus faecalis, Escherichia coli, Klebsiella spp., Streptococcus agalactiae, Atopobium vaginae, Gardnerella vaginalis*); кроме того, этиологическим фактором может быть вирусная инфекция (*Herpes simplex virus*, *Cytomegalovirus*, вирус папилломы человека, энтеровирусы, аденовирусы) [2, 7, 8].

В мире не существует единого мнения по поводу эффективности лечения ХЭ антибактериальными и нестероидными противовоспалительными препаратами [4, 9, 10]. Несмотря на современные знания о природе латентно протекающего ХЭ, единого подхода к диагностике и лечению этой патологии не выработано. Постоянно идет поиск новых решений проблемы нарушения процессов в эндометрии [10].

Принимая во внимание тот факт, что при ХЭ в эндометрии формируется дисбаланс про- и противовоспалительных цитокинов, вполне обоснованным является назначение данным пациенткам иммуномодулирующей терапии. Значительными иммуномодулирующими способностями обладает местная цитокинотерапия. К этой группе препаратов относится лекарственное средство Суперлимф®[1]. Препарат Суперлимф® представляет собой комплекс природных пептидов и цитокинов (фактор, угнетающий миграцию макрофагов, интерлейкин 1, интерлейкин 6, фактор некроза опухоли, трансформирующий фактор роста). Он обладает иммуномодулирующим, противовирусным, противогрибковым и противомикробным действием и стимулирует функциональную активность клеток фагоцитарного ряда.

Цель исследования: оценить эффективность применения цитокинового препарата в качестве адъювантной терапии ХЭ у женщин с репродуктивными потерями.

Материал и методы

Проведено проспективное когортное рандомизированное клиническое исследование. Под наблюдением в Центре профилактики и лечения невынашивания беременности при СПб ГБУЗ «Родильный дом № 1» находилось 60 женщин с репродуктивными потерями в анамнезе, обратившихся на прегравидарном этапе с целью выявления возможных причин потери беременности и подготовки к предстоящей беременности. У пяти женщин потери беременности были в сроки 14–18 нед., у остальных — в ранние сроки до 10 нед.

Критерием включения в исследование было наличие умеренно выраженных и выраженных признаков ХЭ, верифицированных гистологически и иммуногистохимически.

Критерии невключения: значимая соматическая и аутоиммунная патология, аллергические реакции на белки животного происхождения, проведение внутриматочных манипуляций в течение предыдущих 6 нед. и обострение хронического сальпингоофорита в последние 6 мес.

Случайным образом пациентки были разделены на 2 группы по 30 человек: группу сравнения (средний возраст 33,5±7,5 года) и основную группу (средний возраст 32,9±7,1 года). Курс лечения ХЭ состоял из двух этапов. Первый этап включал прием пероральных антибактериальных препаратов, назначаемых в зависимости от вида выделенных микроорганизмов, согласно руководству CDC (Centers for Disease Control and Prevention) и клиническим рекомендациям Минздрава России[2] [11] (использовались цефалоспорины III поколения (цефиксим, цефотаксим), доксициклин, макролиды (джозамицин)), и системную энзимотерапию (вобэнзим), снижающую токсическую нагрузку на ЖКТ и имеющую вспомогательный характер. Пациентки группы сравнения получали только эту стандартную терапию. В основной группе дополнительно назначалась адъювантная экзогенная цитокинотерапия (Суперлимф®) ректально (25 Ед в свечах) на протяжении 20 дней. Второй этап состоял из реабилитационных мероприятий, которые проводились на протяжении двух менструальных циклов и включали симптоматическую терапию (по показаниям назначались нестероидные противовоспалительные препараты, метаболиты (цитофлавин), физиотерапевтические процедуры, гестагены (дидрогестерон)).

Все пациентки проходили микробиологическое обследование (посевы, бактериоскопия), а также исследование с использованием полимеразной цепной реакции для молекулярной идентификации возбудителя в соскобах эпителия цервикального канала и влагалища.

Содержание прогестерона в крови оценивали иммуноферментным методом в среднюю лютеиновую фазу менструального цикла (на 19–23-й дни цикла).

До лечения и через 1 мес. после окончания курса лечения выполняли контрольные исследования эндометрия (аспирационная биопсия с использованием системы Пай-

[1] Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Суперлимф®. (Электронный ресурс.) URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=08da5600-0239-4195-adac-58229821d626. (дата обращения: 15.12.2022).

[2] Клинические рекомендации. Воспалительные болезни женских тазовых органов. 2021.

пель) на 21–23-й дни овариального цикла. Для изучения биоптатов эндометрия использовали стандартное гистологическое исследование с окраской гематоксилином и эозином. До настоящего времени отсутствует международный консенсус в отношении диагностических критериев ХЭ. В настоящей работе диагноз ХЭ при морфологическом исследовании устанавливали на основании наличия в эндометрии воспалительных инфильтратов, преимущественно из плазматических и лимфоидных элементов, наличия склеротических изменений сосудов и очагового фиброза стромы [12].

Иммуногистохимическое исследование проводили на парафиновых срезах по стандартному одноэтапному протоколу с использованием первичных антител (DakoCytomation, Дания) в стандартных разведениях: CD16, CD20, CD138, HLA-DR. Заключение о степени выраженности признаков ХЭ формулировалось индивидуально по совокупности данных: анамнеза, уровня исследуемых маркеров [11], морфологических признаков воспалительного процесса (фиброз, склероз сосудов, мононуклеарная инфильтрация в строме).

У всех обследованных женщин было получено письменное информированное согласие на выполнение инвазивного исследования (биопсии эндометрия), хранение блоков тканей эндометрия, проведение гистологических и иммуногистохимических исследований, использование результатов и изображений гистопатологических исследований, а также назначение индивидуального лечения ХЭ с включением адъювантной терапии.

Статистическая обработка данных была проведена с использованием пакетов статистического анализа Microsoft Office Excel 2016, Statistica v.10 Stat Soft Corporation. Численные значения анализируемых показателей при соответствии закону нормального распределения, установленном на основании расчета критерия Шапиро — Уилка, представляли в виде среднего значения (M) и стандартного отклонения (SD), в противном случае — в виде медианы (Me) и верхнего и нижнего квартилей [Q1; Q3]. Межгрупповое сравнение выполняли с использованием U-критерия Манна — Уитни. Внутригрупповое сравнение проводили с помощью W-критерия Уилкоксона. Для сравнения качественных переменных использовали критерий χ^2 Пирсона с поправкой Йейтса, при размере выборки менее 5 человек применяли односторонний критерий Фишера. Критическим уровнем статистической значимости считали p=0,05.

Результаты исследования

В структуре соматической патологии существенное место занимали заболевания щитовидной железы (узловой нетоксический зоб, диффузный нетоксический зоб, аутоиммунный тиреоидит). В основной группе они встречались у 15 (50%) женщин, в группе сравнения — у 13 (43,3%) (p>0,1). Каждая десятая пациентка имела гипотиреоз, получала заместительную терапию и на момент выполнения исследования находилась в эутиреоидном состоянии. Заболевания мочевыделительной системы (хронический цистит, хронический пиелонефрит, мочекаменная болезнь) наблюдались у 5 (16,7%) женщин основной группы и у 10 (33,3%) — группы сравнения (p>0,1), заболевания органов дыхания (хронические синуситы, тонзиллиты, бронхиты) — у 4 (13,3%) и 9 (30%) пациенток соответственно (p=0,08). Наличие в анамнезе герпесвирусной инфекции отмечали 8 (26,7%) женщин в основной группе и 12 (40%) — в группе сравнения (p>0,1).

Среди гинекологических заболеваний преобладал хронический сальпингоофорит: у 8 (26,7%) женщин в основной группе и у 10 (33,3%) — в группе сравнения (p>0,1). Синдром поликистозных яичников выявлен у 3 (10%) женщин в основной группе и у 4 (13,3%) — в группе сравнения (p=0,288), лейомиома матки (до 3 см) — у 4 (13,3%) и 3 (10%) пациенток соответственно (p=0,288). Нарушение менструального цикла в основной группе отмечали 7 (23,3%) пациенток, в группе сравнения — 6 (20%) (p>0,1). У 4 (13,3%) пациенток в основной группе и у 2 (6,7%) — в группе сравнения проводилось гистероскопическое удаление полипов эндометрия (p=0,238).

На момент обследования хронические заболевания в обеих группах были компенсированы.

Как видно из таблицы 1, статистически значимо чаще привычное невынашивание беременности наблюдалось у пациенток группы сравнения. У всех женщин при потере беременности проводилось выскабливание полости матки. По количеству абортов, срочных и преждевременных родов группы были сопоставимы.

Условно-патогенная флора в диагностически значимом титре ($\geq 10^4$ КОЕ/л) выявлена у 18 (60%) пациенток в основной группе и у 13 (43,3%) — в группе сравнения (p>0,1) (табл. 2), Сочетание двух и более возбудителей наблюдалось у 7 (23,3%) и у 2 (6,7%) обследованных соответственно (p=0,06).

При анализе гистологической картины биопсии эндометрия у всех пациенток в обеих группах была выяв-

Таблица 1. Показатели репродуктивной функции у женщин с ХЭ
Table 1. Reproductive function characteristics in women with CE

Показатель Indicator	**Основная группа** Study group	**Группа сравнения** Comparison group	**p**
Возраст менархе, годы / Age of menarche, years, Me [Q1; Q3]	13,5 [10; 16]	16 [10; 16]	0,775*
Репродуктивная функция / Reproductive function, n (%):			
срочные роды / Delivery at term	13 (43)	11 (37)	χ^2=0,278, p>0,1
преждевременные роды / preterm delivery	3 (10)	1 (3,3)	0,250**
искусственные аборты / induced abortions	5 (17)	8 (27)	χ^2=0,884, p>0,1
привычное невынашивание беременности (2 и более самопроизвольных выкидышей) recurrent pregnancy loss (2 or more spontaneous abortions)	25 (83,3)	30 (100)	χ^2=5,455, p<0,05

Примечание. * *— тест Манна — Уитни;* ** *— односторонний критерий Фишера.*

Note. * *Mann-Whitney test;* ** *one-tailed Fisher's criterion.*

Таблица 2. Микрофлора цервикального канала и отделяемого влагалища у пациенток с невынашиванием беременности и ХЭ

Table 2. Microbiota of the cervical canal and vaginal discharges in patients with pregnancy miscarriage and CE

Возбудитель Causative agent	Основная группа Study group		Группа сравнения Comparison group		p*
	n	%	*n*	%	
Ureaplasma spp.	5	16,7	4	13,3	0,264
Candida	4	13,3	4	13,3	0,294
Enterococcus faecalis	7	23,3	4	13,3	0,163
E. coli	7	23,3	2	6,7	0,06
Klebsiella spp.	1	3,3	1	3,3	0,508
S. agalactiae	3	10	0	–	0,119
Staphylococcus aureus	1	3,3	0	–	0,50
Всего / Total	28	–	15	–	–

Примечание. * — *односторонний критерий Фишера.*

Note. * — *one-tailed Fisher's criterion.*

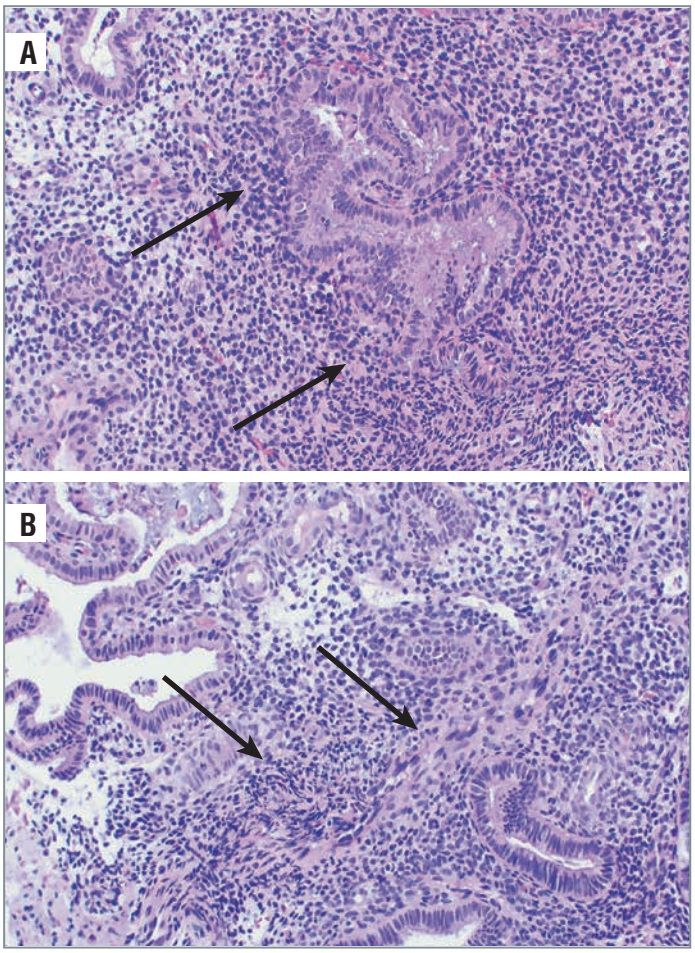


Рис. 1. Гистологическая картина ХЭ. Окраска гематоксилином и эозином, ×200.

А — мононуклеарная инфильтрация в стромальном компоненте (указано стрелками); В — мононуклеарная инфильтрация и склероз сосудов (указано стрелками)

Fig. 1. Histological pattern of CE. H&E staining, ×200.

A — mononuclear infiltration in the stromal component (shown by arrows); B — mononuclear infiltration and sclerosis of vessels (shown by arrows)

лена умеренная лимфоидная инфильтрация в строме. У 5 (8,3%) пациенток отмечено утолщение стенок спиральных артерий, у 4 (6,7%) — железистый полип эндометрия, у 3 (5,0%) — инфильтрация вокруг сосудов, у 5 (8,3%) — очаговый фиброз, у 17 (28,3%) — скопления лимфоцитов в виде фолликулов (рис. 1).

В целом у 25 (41,7%) из 60 женщин диагностирована неполноценность секреторной трансформации эндометрия: у 13 (43,3%) в основной группе и у 12 (40%) в группе сравнения (χ^2=0,069, p>0,1), при этом только у 6 (24%) из 25 содержание прогестерона в крови в день исследования эндометрия соответствовало 14,5 [12,1; 15,0] нмоль/л, что было статистически значимо ниже, чем у 35 женщин с эндометрием, соответствующим дню цикла (24,5 [19,0; 30,5] нмоль/л, p<0,001), и свидетельствовало о гормональной недостаточности желтого тела. Выявленная недостаточность лютеиновой фазы цикла (НЛФ) служила основанием для назначения дидрогестерона в прегравидарном периоде [13]. Установленная неполноценная секреторная трансформация эндометрия у 19 (76%) из 25 женщин, возможно, связана с нарушением экспрессии рецепторов прогестерона в эндометрии, так как уровень этого гормона в крови соответствовал овуляторному циклу и был равен 26 [21,1; 32,5] нмоль/л, что было сопоставимо со значениями гормона у женщин с эндометрием, соответствующим дню цикла, в котором проводилось исследование (p=0,394).

По данным иммуногистохимического исследования в основной группе у 16 (53,3%) пациенток выявлены признаки умеренно выраженного ХЭ, у 14 (46,7%) — выраженной степени ХЭ, в группе сравнения — у 21 (70,0%) и 9 (30,0%) соответственно (рис. 2, 3).

Исследование показало, что включение цитокинотерапии в курс лечения ХЭ у пациенток с невынашиванием в анамнезе привело к значительным изменениям. Так, лечение ХЭ без эффекта в основной группе было только у 6 (20,0%) пациенток, в группе сравнения — у 14 (46,7%) (у 9 пациенток было лечение без эффекта — показатели выраженности воспаления не изменились, а у 5 — ухудшились). У 70% в основной группе показатели выраженности воспаления в эндометрии уменьшились. В группе сравнения степень выраженности воспаления уменьшилась только у 46,7%. В группе с цитокинотерапией у каждой третьей (33,3%) пациентки признаки активности ХЭ не выявлены, в группе сравнения признаки ХЭ не выявлены только у 1 (3,3%) женщины.

На фоне цитокинотерапии выявлено снижение частоты выраженного ХЭ с 46,7 до 10,0%, тогда как в группе сравнения данный показатель остался прежним (30%) (см. рис. 3). Применение цитокинотерапии позволило снизить частоту ХЭ с умеренной степенью выраженности в 2,7 раза (с 53,3 до 20,0%). В группе сравнения также отмечено снижение частоты ХЭ с умеренной степенью выраженности в 3 раза (с 70,0 до 23,4%).

Частота НЛФ после проведенной терапии ХЭ статистически значимо не снижалась ни в основной группе (43,3% (13 из 30) до лечения и 23,3% (7 из 30) после лечения, χ^2=2,700, p>0,1), ни в группе сравнения (40,0% (12 от 30) до лечения и 26,7% (8 из 30) после лечения, χ^2=1,200, p>0,1). Возможно, это свидетельствует о вовлечении в воспалительный процесс малого таза тканей яичников,

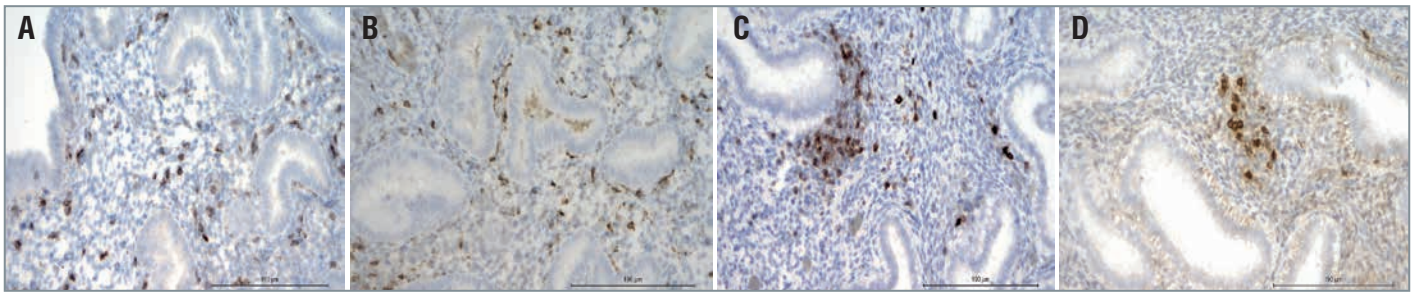


Рис. 2. Экспрессия (коричневое окрашивание) CD16⁺ (A), HLA-DR (B), CD20⁺ (C) и CD138⁺ (D) по результатам иммуногистохимического исследования эндометрия до лечения. ×200

Fig. 2. Expression (brown color) of CD16⁺ (A), HLA-DR (B), CD20⁺ (C) and CD138⁺ (D) as shown by immunohistochemical examination of the endometrium before treatment. ×200

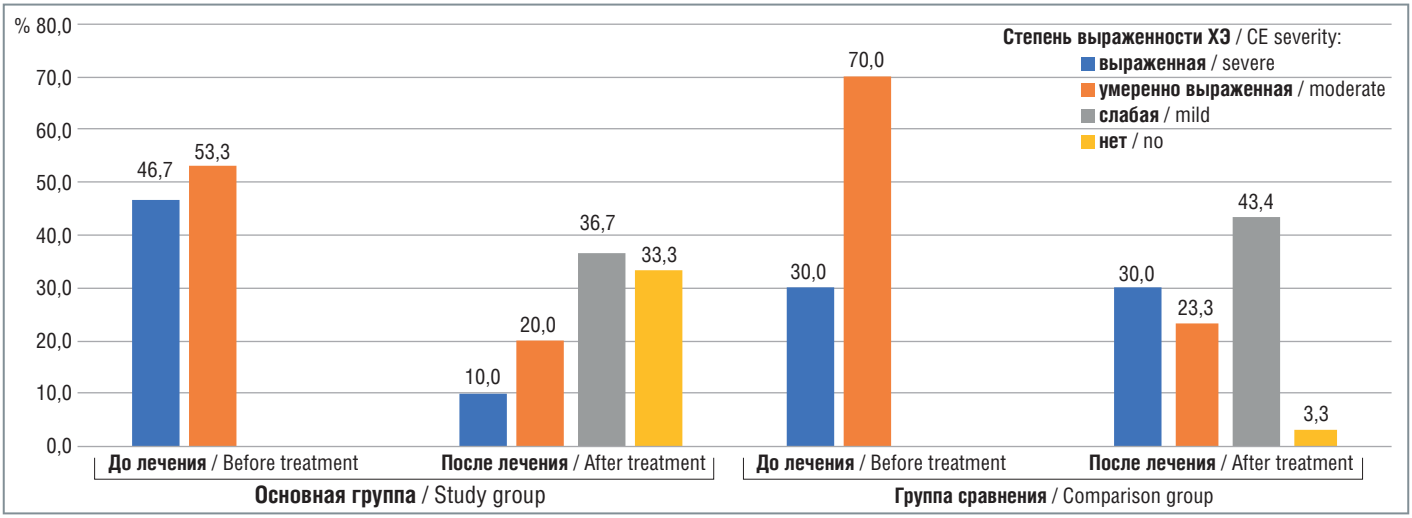


Рис. 3. Распределение пациенток основной группы и группы сравнения в зависимости от выраженности ХЭ

Fig. 3. Distribution of the study and comparison group patients by CE severity

что приводит к нарушению их функции, на это указывают и другие авторы [14].

Иммуногистохимическое исследование показало, что применение цитокинотерапии при лечении ХЭ у женщин с невынашиванием приводит к улучшению показателей местного иммунитета в эндометрии (табл. 3). Снизилось количество CD16⁺ (представляет собой низкоаффинный рецептор на NK-клетке, обладающий максимальной цитотоксической активностью), CD20⁺ (В-лимфоциты являются предшественниками плазматических клеток, участвуют в выработке антител), HLA-DR⁺ (молекула главного комплекса гистосовместимости II класса, маркер ранней активации иммунного ответа, характеризует активность воспалительного ответа) и плазматических клеток CD138⁺ (является маркером плазматических клеток sindecan-1, выявляется только при наличии воспаления). Плазматические клетки после лечения верифицированы в единичных количествах (что соответствует норме) в основной группе у 17 (56,7%) пациенток, в группе сравнения — у 3 (10,0%).

Таблица 3. Содержание маркеров воспаления (в поле зрения) в эндометрии женщин с невынашиванием беременности и ХЭ до и после комбинированной терапии (Me [Q1; Q3])

Table 3. Found inflammation markers (in the field of vision) in the endometrium of women with pregnancy miscarriage and CE before and after combination therapy (Me [Q1; Q3])

Маркер Marker	**Норма** Normal range	**Основная группа** / Study group			**Группа сравнения** / Comparison group			p**
		до лечения before treatment	*после лечения* after treatment	*p**	*до лечения* before treatment	*после лечения* after treatment	*p**	
CD16⁺	<10	35 [31; 41]*	24,5 [17; 37]*	<0,001	35,5 [29,5; 44]	32,5 [26; 44]	<0,001	0,08
CD20⁺	1–3	22,5 [17; 43,5]*	7,5 [4; 18,5]*	<0,001	28 [20; 42,5]	12 [8; 32]*	<0,001	0,005
HLA-DR⁺	< 10	40 [35; 45,5]*	30 [22; 34,5]*	<0,001	40 [33; 43]	34 [24; 41]	<0,001	0,16
CD138⁺	0–1	1 [1; 3]*	0 [0; 1]*	<0,001	1 [1; 2,5]	1 [1; 1]	0,06	<0,001

Примечание. * — *критерий Уилкоксона,* ** — *критерий Манна — Уитни.*

Note. * — *Wilcoxon criterion,* ** — *Mann-Whitney test criterion.*

Обсуждение

При привычном невынашивании беременности локальный иммунный профиль меняется на патологический, что препятствует нормальному течению процессов адгезии, инвазии, ангиогенеза, а значит, имплантации и плацентации. Молекулярные механизмы передачи сигнала являются неотъемлемой составляющей локальных клеточных взаимодействий в эндометрии и формируются на основе системы факторов роста, хемокинов и цитокинов. Становление локального иммунитета происходит посредством баланса стимуляции или ингибирования цитокинами, которые продуцируются иммунокомпетентными клетками стромы в случае их активации. Важным аспектом исследования явилось включение адъювантной экзогенной цитокинотерапии в стандартную схему лечения ХЭ в основной группе пациенток.

Назначение экзогенной цитокинотерапии для лечения ХЭ позволило снизить частоту ХЭ выраженной степени в 4,7 раза, умеренной степени — в 2,7 раза. При этом неэффективным лечение оказалось лишь у 20% пациенток. Количество В-лимфоцитов ($CD20^+$) как предшественников плазматических клеток снизилось в 2,3 раза. После курса лечения частота выявления плазматических клеток ($CD138^+$) снизилась в 4,2 раза. Наличие плазматических клеток является специфическим морфологическим признаком ХЭ. По результатам проведенного исследования выявлено значимое снижение плазматических клеток после воздействия экзогенных цитокинов, а также других иммуногистохимических маркеров ХЭ, что позволяет рассмотреть возможное включение адъювантной экзогенной цитокинотерапии в комплексное лечение патологии эндометрия. Полученные нами данные подтверждают выявленный ранее эффект адъювантной цитокинотерапиии в коррекции нарушений, ассоциированных с наличием ХЭ [15, 16]. Результаты проведенной работы предполагают дальнейшие исследования, позволяющие оценить течение и исход беременности у женщин с репродуктивными потерями в анамнезе после прегравидарной подготовки.

К сожалению, в рамках настоящего исследования не проводилось бактериологического исследования содержимого полости матки и вирусологического обследования пациенток, которые могли бы помочь в установлении причины ХЭ, что следует рассматривать как ограничение исследования.

Заключение

Дополнительное назначение цитокиновых препаратов в качестве адъювантной терапии ХЭ снижает выраженность проявлений воспалительного процесса в эндометрии в 80% случаев. Применение локальной цитокинотерапии у пациенток с привычным невынашиванием беременности является эффективным и позволяет существенно улучшить морфофункциональное состояние эндометрия. Коррекция локального иммунного профиля способствует нормализации процессов имплантации и плацентации, улучшению показателей течения и исходов беременности у женщин с привычным выкидышем. ▲

Литература

1. Доброхотова Ю.Э., Мандрыкина Ж.А., Нариманова М.Р. Несостоявшийся выкидыш. Причины и возможности реабилитации. Российский вестник акушера-гинеколога. 2016;16(4):85-90. DOI: 10.17116/rosakush201616485-90.
2. Тапильская Н.И., Толибова Г.Х., Объедкова К.В. и др. Алгоритм диагностики и лечения хронического эндометрита. Акушерство и гинекология. 2022;3(Приложение):16–26.
3. 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. DOI: 10.20953/1726-1678- 2021-6-82-91.
4. De Ziegler D., Frydman R.F. Reccurent pregnancy losses, a lasting cause of infertility. Fertil Steril. 2021;115(3):531–532. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2020.12.004.
5. Дикке Г.Б., Остроменский В.В. Нарушение иммунного статуса при хроническом эндометрите и опыт его коррекции посредством локальной цитокинотерапии. Акушерство и гинекология. 2019;9:139–146. DOI: 10.18565/aig.2019.9.139-146.
6. Тапильская Н.И., Гзян А.М., Коган И.Ю. Скрытые причины репродуктивных неудач. Вирусные инфекции в развитии хронического эндометрита. StatusPraesens. 42019;4(59):74–79.
7. Доброхотова Ю.Э., Боровкова Е.И., Нугуманова О.Р. Улучшение процессов ангиогенеза и репродуктивных исходов у пациенток с хроническим эндометритом. Акушерство и гинекология. 2021;3:145–152. DOI: 10.18565/aig.2021.3.145-152.
8. Сухих Г.Т., Шуршалина А.В. Хронический эндометрит. М.: ГЭОТАР-медиа; 2013.
9. Gay C., Hamdaoui N., Pauly V. et al. Impact of antibiotic treatment for chronic endometritis on unexplained recurrent pregnancy loss. J Gynecol Obstet Hum Reprod. 2021;50(5):102034. DOI: 10.1016/j.jogoh.2020.102034.
10. Kitaya K., Takeuchi T., Mizuta S. et al. Endometritis: new time, new concepts. Fertil Steril. 2018;110(3):344–350. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2018.04.012.
11. Толибова Г.Х., Траль Т.Г., Клещев М.А. Эндометриальная дисфункция: алгоритм клинико-морфологического исследования. Журнал акушерства и женских болезней. 2015;64(4):69–77.
12. Ross J., Guaschino S., Cusini M., Jensen J. 2017 European guideline for the management of pelvic inflammatory disease. Int J STD AIDS. 2018;29(2):108–114. DOI: 10.1177/0956462417744099.
13. Плужникова Т.А., Михнина Е.А., Казанцев В.А., Беженарь В.Ф. Невынашивание беременности у больных хроническим эндометритом с недостаточностью лютеиновой фазы. Принципы терапии и профилактики. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2021;20(1):55–63. DOI: 10.20953/1726- 1678-2021-1-55-63.
14. Ağaçayak E., Yaman Görük N., Küsen H. et al. Role of inflammation and oxidative stress in the etiology of primary ovarian insufficiency. Turk J Obstet Gynecol. 2016;13(3):109–115. DOI: 10.4274/tjod.00334.
15. Доброхотова Ю.Э., Боровкова Е.И., Скальная В.С. и др. Клинико-иммунологические параллели у пациенток с бесплодием и хроническим эндометритом до и после экзогенной цитокинотерапии. Акушерство и гинекология. 2019;12:154–160. DOI: 10.18565/aig.2019.12.154-160.
16. Тапильская Н.И., Толибова Г.Х., Савичева А.М. и др. Эффективность локальной цитокинотерапии хронического эндометрита пациенток с бесплодием. Акушерство и гинекология. 2022;2:91–100. DOI: 10.18565/aig.2022.2.

References

1. Dobrokhotova Iu.É., Mandrykina Zh.A., Narimanova M.R. Missed abortion: Reasons and possibilities for rehabilitation. Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist. 2016;16(4):85-90 (in Russ.). DOI: 10.17116/rosakush201616485-90.
2. Tapilskaya N.I., Tolibova G.Kh., Ob'edkova K.V. et al. Diagnostic and treatment algorithm for chronic endometritis. Obstetrics and gynecology. 2022;3(Suppl):16–26 (in Russ.).
3. Dikke G.B., Sukhanov A.A., Kukarskaya I.I., Ostromensky V.V. Cytokine profile in patients with chronic endometritis and reproductive disorders. Vopr ginekol akus perinatol. (Gynecology, Obstetrics and Perinatology). 2021;20(6):82–91 (in Russ.). DOI: 10.20953/1726-1678-2021-6-82-91.
4. De Ziegler D., Frydman R.F. Reccurent pregnancy losses, a lasting cause of infertility. Fertil Steril. 2021;115(3):531–532. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2020.12.004.
5. Dikke G.B., Ostromensky V.V. Immune dysfunction in chronic endometritis and the experience of its correction using local cytokine therapy. Obstetrics and gynecology. 2019;9:139–146 (in Russ.). DOI: 10.18565/aig.2019.9.139-146.

6. Tapilskaya N.I., Gzyan A.M., Kogan I.Yu. Hidden causes of reproductive failure. Viral infections in the development of chronic endometritis. Status Praesens. 42019;4(59):74–79 (in Russ.).
7. Dobrokhotova Yu.E., Borovkova E.I., Nugumanova O.R. Improvement of angiogenesis and reproductive outcomes in patients with chronic endometritis. Obstetrics and gynecology. 2021;3:145–152 (in Russ.). DOI: 10.18565/aig.2021.3.145-152.
8. Sukhikh G.T., Shurshalina A.V. Chronic endometritis. Moscow: GEOTAR-media; 2013 (in Russ.).
9. Gay C., Hamdaoui N., Pauly V. et al. Impact of antibiotic treatment for chronic endometritis on unexplained recurrent pregnancy loss. J Gynecol Obstet Hum Reprod. 2021;50(5):102034. DOI: 10.1016/j.jogoh.2020.102034.
10. Kitaya K., Takeuchi T., Mizuta S. et al. Endometritis: new time, new concepts. Fertil Steril. 2018;110(3):344–350. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2018.04.012.
11. Tolibova G.Kh., Tral' T.G., Kleshchov M.A. et al. Endometrial dysfunction: an algorithm for histological and immunohistochemical studies. Journal of obstetrics and women's diseases 2015;64(4):69–77 (in Russ.).
12. Ross J., Guaschino S., Cusini M., Jensen J. 2017 European guideline for the management of pelvic inflammatory disease. Int J STD AIDS. 2018;29(2):108–114. DOI: 10.1177/0956462417744099.
13. Pluzhnikova T.A., Mikhnina E.A., Kazantsev V.A., Bezhenar V.F. Miscarriage in patients with chronic endometritis and luteal phase deficiency. Principles of treatment and prevention. Vopr. ginekol. akus. perinatol. (Gynecology, Obstetrics and Perinatology). 2021;20(1):55–63 (in Russ.). DOI: 10.20953/1726- 1678-2021-1-55-63.
14. Ağaçayak E., Yaman Görük N., Küsen H. et al. Role of inflammation and oxidative stress in the etiology of primary ovarian insufficiency. Turk J Obstet Gynecol. 2016;13(3):109–115. DOI: 10.4274/tjod.00334.
15. Dobrokhotova Yu.E., Borovkova E.I., Skalnaya V.S. et al. Clinical and immunological parallels in patients with infertility and chronic endometritis before and after exogenous cytokine therapy. Obstetrics and gynecology. 2019;12:154–160 (in Russ.). DOI: 10.18565/aig.2019.12.154-160.
16. Tapilskaya N.I., Tolibova G.Kh., Savicheva A.M. The effectiveness of local cytokine therapy for chronic endometritis in patients with infertility. Obstetrics and gynecology. 2022;2:91–100 (in Russ.). DOI: 10.18565/aig.2022.2.

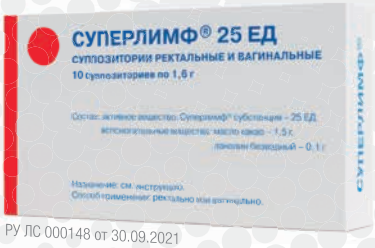
СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:
Плужникова Тамара Александровна — *к.м.н., врач акушер-гинеколог Центра профилактики и лечения невынашивания беременности СПб ГБУЗ «Родильный дом № 1»; 199178, Россия, г. Санкт-Петербург, 14-я линия Васильевского острова, д. 19; ORCID iD 0000-0002-4269-4077.*
Алябьева Екатерина Анатольевна — *врач акушер-гинеколог амбулаторно-консультативного отделения СПб ГБУЗ «Родильный дом № 1»; 199178, Россия, г. Санкт-Петербург, 14-я линия Васильевского острова, д. 19.*
Самарская Ирина Владимировна — *врач акушер-гинеколог Центра профилактики и лечения невынашивания беременности СПб ГБУЗ «Родильный дом № 1»; 199178, Россия, г. Санкт-Петербург, 14-я линия Васильевского острова, д. 19.*
Контактная информация: *Плужникова Тамара Александровна, e-mail: plutam@mail.ru.*
Прозрачность финансовой деятельности: *авторы не имеют финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.*
Конфликт интересов *отсутствует.*
Статья поступила *25.12.2022.*
Поступила **после рецензирования** *24.01.2023.*
Принята в печать *16.02.2023.*

ABOUT THE AUTHORS:
Tamara A. Pluzhnikova — *C. Sc. (Med.), obstetrician and gynecologist of the Center for Miscarriage Prevention and Treatment, Maternity Hospital No. 1; 19, 14th line of Vasilyevsky Island, St. Petersburg, 199178, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-4269-4077.*
Ekaterina A. Alyabeva — *obstetrician and gynecologist of the Outpatient and Consultation Department, Maternity Hospital No. 1; 19, 14th line of Vasilyevsky Island, St. Petersburg, 199178, Russian Federation.*
Irina V. Samarskaya — *obstetrician and gynecologist of the Center for Miscarriage Prevention and Treatment, Maternity Hospital No. 1; 19, 14th line of Vasilyevsky Island, St. Petersburg, 199178, Russian Federation.*
Contact information: *Tamara A. Pluzhnikova, e-mail: plutam@mail.ru.*
Financial Disclosure: *the authors have no a financial or property interest in any material or method mentioned.*
There is no **conflict of interests**.
Received *25.12.2022.*
Revised *24.01.2023.*
Accepted *16.02.2023.*

30 ЛЕТ
научных исследований
БОЛЕЕ 150
научных работ
www.dissercart.com
БОЛЕЕ 18 ЛЕТ
клинической практики

СУПЕРЛИМФ®
стандартизированный комплекс антимикробных пептидов и цитокинов

РЕГЕНЕРАТИВНАЯ МЕДИЦИНА В ЛЕЧЕНИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ УРОГЕНИТАЛЬНОГО ТРАКТА



РУ ЛС 000148 от 30.09.2021
реклама

- 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]

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

Больше информации на сайте:
www.superlimf.ru

ЗАЩИТА И ВОССТАНОВЛЕНИЕ

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 к омплекса 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.