

Применение препарата аллокина-альфа в комплексной терапии пациенток с хроническим эндометритом и привычным невынашиванием беременности

Д.м.н. Н.В. ЗАРОЧЕНЦЕВА¹, асп. А.К. АРШАКЯН², к.м.н. Ю.П. ТИТЧЕНКО¹, к.м.н. Н.С. МЕНЬШИКОВА¹, к.м.н. И.В. БАРИНОВА¹, заочн. асп. С.В. УШАКОВА¹

¹БГУЗ МО «Московский областной НИИ акушерства и гинекологии» (дир. — акад. РАН, проф. В.И. Краснополский; ²кафедра акушерства и гинекологии факультета усовершенствования врачей Московского областного научно-исследовательского клинического института им. М.Ф. Владимирского (дир. — проф. Ф.Н. Палеев), Москва

Use of allokine-alpha in the combination therapy of patients with chronic endometritis and recurrent miscarriage

N.V. ZAROCHENTSEVA, MD¹; A.K. ARSHAKYAN, Postgraduate Student²; YU.P. TITCHENKO, Cand. Med. Sci.¹; N.S. MENSHIKOVA, Cand. Med. Sci.¹; I.V. BARINOVA, Cand. Med. Sci.¹; S.V. USHAKOVA, External Postgraduate Student¹

¹Moscow Regional Research Institute of Obstetrics and Gynecology; ²Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty for Postgraduate Training of Physicians, M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute

Цель исследования — оптимизация прегравидарной подготовки женщин с невынашиванием беременности и хроническим эндометритом. **Материал и методы.** Обследованы 25 пациенток с невынашиванием беременности в анамнезе и хроническим эндометритом, которые получали в составе стандартной прегравидарной подготовки противовирусный препарат с локальным иммуномодулирующим действием — аллокин-альфа; 25 пациенток с той же патологией, которым проводилась стандартная прегравидарная подготовка и 25 практически здоровых женщин, обратившихся к врачу с целью выбора метода контрацепции. Всем пациенткам проведены ультразвуковое исследование (3D-визуализация и 3D-доплерометрия) органов малого таза; бактериологическое исследование мазков из цервикального канала и полости матки; определение инфекций, передающихся половым путем, в соскобах из цервикального канала и стенок полости матки методом полимеразной цепной реакции; оценка интерфероновой статуса; определение антител к вирусам простого герпеса и Эпштейна—Барр, цитомегаловирусу методом иммуноферментного анализа; гистологическое исследование биоптатов эндометрия. **Результаты.** Установлены высокая частота хронических воспалительных заболеваний матки, приводящих к длительной персистенции бактериальных и вирусных агентов в эндометрии, наличие специфических иммунных антител к вирусу простого герпеса, цитомегаловирусу и вирусу Эпштейна—Барр, недостаточность α - и γ -интерферонов. У пациенток, получавших аллокин-альфа в сочетании со стандартной антибактериальной, антимикотической терапией, приемом противопрозозных средств, выявлена эрадикация бактериальных и грибковых возбудителей, снижение вирусных агентов до клинически незначительных цифр. Гистологическое исследование биоптатов эндометрия после лечения у этой группы больных показало значительное улучшение морфологической картины. **Заключение.** У больных с невынашиванием беременности в анамнезе и хроническим эндометритом существует необходимость включения в программу прегравидарной подготовки противовирусного препарата — аллокина-альфа.

Ключевые слова: привычное невынашивание беременности, хронический эндометрит, стандартная комплексная терапия, аллокин-альфа.

Objective. To optimize the pregravid preparation of women with miscarriage and chronic endometritis. **Subjects and methods.** The investigators examined 25 patients with a history miscarriage and with chronic endometritis who took the local immunomodulatory antiviral drug allokine-alpha as part of standard pregravid preparation, 25 patients with the same pathology who underwent standard pregravid preparation, and 25 apparently healthy women who sought contraceptive advice. All the patients underwent small pelvic ultrasonography (3D imaging and 3D Doppler ultrasound); bacteriological examination of smears of the cervical canal and uterine cavity; polymerase chain reaction-based identification of sexually transmitted infections in the scrapes from the cervical canal and uterine walls; evaluation of the interferon status; enzyme immunoassay-based determination of antibodies to herpes simplex virus, Epstein—Barr virus, and cytomegalovirus; and histological examination of endometrial biopsy specimens. **Results.** The authors established the high rate of chronic inflammatory uterine diseases leading to long-term endometrial persistence of bacterial and viral agents, the presence of specific immune antibodies to herpes simplex virus, cytomegalovirus, and Epstein—Barr virus, interferon- α and interferon- γ deficiency. There was eradication of bacterial and fungal pathogen and a reduction of viral agents to clinical insignificant values in patients receiving allokine-alpha in combination with standard antibacterial, antifungal therapy, and antiprotozoal drugs. In this group of patients, posttreatment histological examination of endometrial biopsy specimens showed a considerable improvement of the morphological pattern. **Conclusion.** There is a need to include the antiviral drug allokine-alpha in a pregravid preparation program for patients with a history of miscarriage and with chronic endometritis.

Key words: recurrent miscarriage, pregnancy, chronic endometritis, standard combination therapy, allokine-alpha.

В структуре воспалительных заболеваний половых органов значительное место занимает хронический эндометрит (ХЭ) [14, 19], так как в 80—90% случаев он встречается у женщин репродуктивного возраста и обуславливает нарушения менструального цикла, репродуктивной функции, являясь причиной бесплодия, неудачных попыток экстракорпорального оплодотворения и переноса эмбрионов, невынашивания беременности, осложнений течения беременности и родов [7, 21]. Установлено, что каждая предыдущая потеря беременности увеличивает риск потери последующей на 20% [8]. Таким образом, 4—5 неудачных эпизодов сводят шансы к успешному завершению беременности практически к нулю.

Частота ХЭ от общего числа биопсий эндометрия колеблется от 2,3 до 19,2% [13, 15, 20, 21]. Наибольшие показатели распространенности хронического эндометрита отмечены у женщин с привычным невынашиванием беременности, причем цифры колеблются в широких пределах: от 33 до 70% и более [1, 10, 11]. Если ранее в генезе невынашивания беременности преобладали генетические, анатомические и гормональные нарушения, то в настоящее время акценты сместились в сторону инфекционных и иммунологических факторов [4, 5, 8, 9].

Существует мнение, что ежемесячно отторгающаяся субстанция — поверхностный слой эндометрия — не может быть вовлечен в хронический процесс. Но нужно не забывать о том, что в воспалительный процесс вовлекается не только поверхностный эндометрий, но и базальный. Углубленное изучение причин невынашивания беременности показывает, что наиболее частыми (до 70%) этиологическими факторами прерывания беременности являются бактериально-вирусная обсемененность эндометрия и персистенция вирусных агентов в эндометрии.

Поэтому для полноценной подготовки эндометрия к наступлению и вынашиванию предстоящей беременности является необходимым исследование бактериальных посевов из полости матки на инфекции, передающиеся половым путем (ИППП), методом полимеразной цепной реакции (ПЦР).

Хронический эндометрит — клинко-морфологический синдром, при котором в результате персистирующего повреждения эндометрия инфекционным агентом возникают множественные вторичные морфофункциональные изменения, нарушающие циклическую биотрансформацию и рецептивность слизистой оболочки тела матки.

Клинически бессимптомный воспалительный процесс в эндометрии представляет собой наличие ассоциаций облигатно-анаэробных микроорганизмов, а также персистенцию условно-патогенной флоры и вирусов. По данным многих исследователей, наиболее характерным при хроническом эндометрите у женщин является наличие ассоциаций 2—3 видов облигатно-анаэробных микроорганизмов и вирусов [6, 12]. Нужно отметить, что у пациенток с ХЭ в 1,5 раза чаще инфекция выявляется в полости матки, чем в цервикальном канале.

Особая роль отводится хламидиям, микоплазмам, уреаплазмам, цитомегаловирусу, вирусу простого герпеса и вирусу Эпштейна—Барр. Спектр генитальной инфекции, выявленной при ПЦР-диагностике отделяемого из цервикального канала и полости матки у пациенток с ХЭ, включает следующие заболевания: хламидиоз (14,9%), генитальный герпес (33,6%), уреаплазмоз (37,8%), микро-

плазмоз (11,6%), цитомегаловирусную инфекцию (18,9%) [4].

Учитывая этиологический фактор ХЭ, при лечении необходимо применение не только антибактериальных, но и противовирусных препаратов.

Цель настоящего исследования — оптимизация прегравидарной подготовки женщин с невынашиванием беременности и хроническим эндометритом.

Материал и методы

В 2011—2013 гг. было проведено комплексное обследование 75 и лечение 50 пациенток, разделенных на три группы.

В 1-ю группу были включены 25 пациенток с невынашиванием беременности в анамнезе и хроническим эндометритом в возрасте от 24 до 39 лет (средний возраст — 31,5 года), которые получали аллокин-альфа в составе стандартной прегравидарной подготовки.

Во 2-ю группу вошли 25 пациенток с невынашиванием беременности в анамнезе и хроническим эндометритом в возрасте от 21 года до 38 лет (средний возраст — 29,5 года), которым проводилась стандартная прегравидарная подготовка.

3-ю группу (контрольную) составили 25 пациенток в возрасте от 19 до 27 лет с нормальным уровнем гормонов в I и II фазах менструального цикла, отсутствием ИППП, эндокринной и соматической патологии, обратившихся к врачу с целью выбора метода контрацепции.

Все пациентки прошли комплексное обследование, включающее:

- сбор анамнеза;
- определение ИППП и ВПЧ в соскобах из цервикального канала и стенок полости матки методом ПЦР;
- ультразвуковое исследование органов малого таза на 5—7-й и 22—24-й дни цикла;
- оценку интерферонового статуса;
- определение антител к вирусу простого герпеса (ВПГ—IgM, IgG), цитомегаловирусу (ЦМВ—IgM, IgG) и вирусу Эпштейна—Барр (ВЭБ—IgM, IgG) методом иммуноферментного анализа;
- гистологическое исследование биоптатов эндометрия на 7—10-й день цикла;
- взятие посевов из цервикального канала, полости матки с помощью специальных одноразовых стерильных инструментов: скринета и эндобраша, производство фирмы «PHARMA-MED Inc».

Скринет — 2-сантиметровая цилиндрическая щетка с ворсинками, расположенными по спирали, которая крепится на 18-сантиметровую ручку — для взятия эндоцервикальных мазков; эндобраш — нейлоновая щетка с колпачком на конце, прикрепленная к полипропиленовому мандрену, которые располагаются внутри прозрачного полипропиленового контура, что позволяет получить эндометриальные мазки, минуя цервикальный канал.

Вышеуказанное обследование пациенток проводилось до лечения и после него.

Результаты и обсуждение

Тщательный сбор анамнеза у обследуемых пациенток позволил нам иметь полное представление о характере их менструальной функции, гинекологических операциях,

воспалительных и невоспалительных заболеваний органов малого таза.

Анализ анамнестических данных показал, что регулярный менструальный цикл с момента менархе имели 34 (68%) женщины. Нарушения менструальной функции, в том числе по типу гиперменореи, наблюдались у 9 (40,9%) пациенток, по типу олигоменореи — у 12 (54,5%). Такие нарушения имели место у 9 (36%) пациенток 1-й группы и у 7 (28%) 2-й. Дисфункция яичников чаще наблюдалась у женщин с повторными самопроизвольными выкидышами в анамнезе.

Всего перенесенных гинекологических операций у пациенток 1-й и 2-й групп было 13 (26%), в том числе лапароскопии по поводу бесплодия имели место у 7 (14%) пациенток: у 4 (8%) из 1-й группы и 3 (6%) — из 2-й, а по поводу доброкачественных кист яичников — у 6 (12%) пациенток: у 4 (8%) из 1-й группы и 2 (4%) — из 2-й.

Среди невоспалительных гинекологических заболеваний гениталий у обследуемых женщин обеих групп наиболее часто наблюдались эндометриоз (у 21 — 42%) и миома матки (у 14 — 30% пациенток), доброкачественные кисты яичников (у 8 — 16%). Анатомические дефекты половых органов были выявлены у 2 (4%) больных, гипоплазия матки — у 1 (2%). Полипы цервикального канала диагностированы у 1 (2%) пациентки, фиброзные полипы эндометрия — у 3 (6%), синехии полости матки — у 6 (12%).

Среди воспалительных заболеваний гениталий преобладали кольпит в сочетании с цервицитом, выявленные у 100% обследуемых пациенток, эктопия шейки матки — у 34 (68%), сальпингоофорит (сальпингит) — у 13 (26%), хронический слипчивый пельвиоперитонит — у 7 (14%) пациенток.

С целью получения информации о наличии инфекции генитального тракта проведено бактериологическое исследование слизи из цервикального канала и аспирата из полости матки у 100% пациенток с привычным невынашиванием беременности и хроническим эндометритом.

В результате проведенного исследования в 1-й и 2-й группах выявлено наличие грамотрицательных энтеробактерий (в основном *E. coli*) и коагулазонегативных стафилококков: в посевах из цервикального канала преобладал *Enterobacter spp.*, который был выявлен у 26% больных, кишечная палочка — у 20%, *Staphylococcus saprophyticus* — у 14%. Также были выявлены *Staphylococcus agalactiae* — 12% пациенток, *Staphylococcus carnosus* и *Staphylococcus haemophilias* — у 2% (рис. 1).

В посевах из полости матки преобладала грибковая флора (*Candida albicans* и *Candida glabrata*), которая составляла 10 и 12% соответственно, *Enterococcus avium* — 4%, *Staphylococcus warneri* и *Staphylococcus epidermidis* по 2% соответственно.

Среди инфекционных заболеваний половых органов выявлен почти весь спектр ИППП, в котором доминировала вирусная инфекция. У пациенток с хроническим эндометритом в биологических пробах из соскобов цервикального канала и стенок полости матки методом ПЦР были выделены хламидии в 4% случаев, уреаплазмы — в 16%, микоплазмы — в 24%, а также был обнаружен генитальный герпес в 68% наблюдений, цитомегаловирус — в 36%, вирус Эпштейна—Барр — в 20%, ВПЧ — в 54%, *Candida* — в 58%, гарднерелла — в 40%.

Возбудители инфекции, выделенные из биопроб соскобов цервикального канала, представлены на рис. 2.

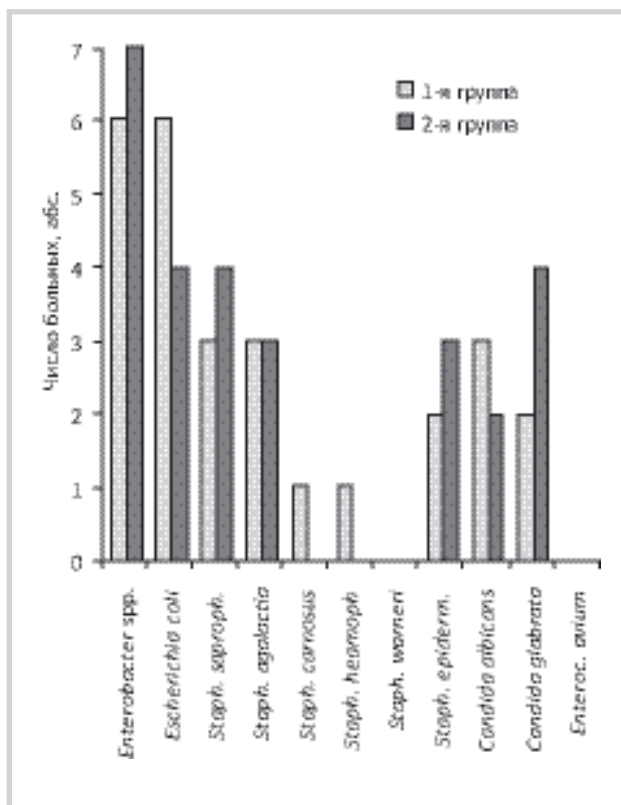


Рис. 1. Результаты бактериальных посевов из цервикального канала у обследованных женщин 1-й и 2-й групп.

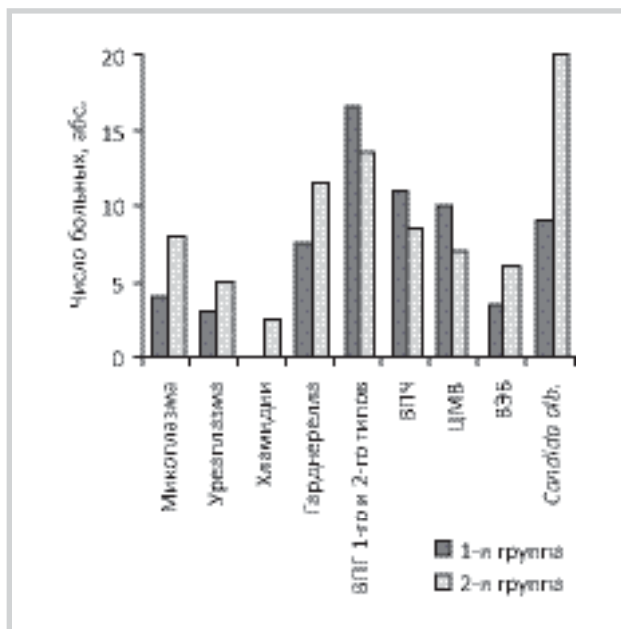


Рис. 2. Инфекции, передающиеся половым путем, выделенные из биопроб соскобов цервикального канала, у обследованных женщин 1-й и 2-й групп.

Таким образом, результаты обследования женщин с привычным невынашиванием беременности выявили высокую частоту хронических воспалительных заболеваний

Таблица 1. Выявление вирусной инфекции у обследованных пациенток 1-й и 2-й групп

Вирус	1-я группа, абс. (%)		2-я группа, абс. (%)	
	IgG	IgM	IgG	IgM
ВПГ 1/2	23(92)	2(8)	25(100)	0
ЦМВ	21(84)	1(4)	24(96)	0
ВЭБ	20(80)	0	18(72)	0

Таблица 2. Результаты трехмерной УЗ-визуализации матки у пациенток обследованных групп

Показатель	I фаза менструального цикла			II фаза менструального цикла		
	1-я группа	2-я группа	3-я группа	1-я группа	2-я группа	3-я группа
V эндометрия, см ³	3,4±0,3	3,7±0,3	4,2±0,56	3,3±0,4*	3,9±0,5*	6,03±0,91
V тела матки, см ³	38,8±1,6	37,2±1,1	38,5±1,2	40,0±1,5	39,0±1,5	40,53±2,6

Примечание. Здесь и в табл. 3: * — различие показателей по сравнению с таковыми в контрольной группе достоверно ($p < 0,05$).

репродуктивной системы, приводящих к длительной персистенции бактериальных и вирусных агентов в эндометрии. Это могло явиться провоцирующим фактором прерывания беременности.

Определение антител IgG и IgM к вирусу простого герпеса, цитомегаловирусу и вирусу Эпштейна—Барр показало следующее. Присутствие IgM к указанным возбудителям расценивали как доказательство острой фазы соответствующей инфекции. IgG к ВПГ1/2 обнаруживались у 92% пациенток 1-й группы и у 100% — 2-й, IgG к ЦМВ — у 84% пациенток 1-й группы и у 96% — 2-й, IgG к ВЭБ — у 80% пациенток 1-й группы и у 72% 2-й группы (табл. 1).

Методика трехмерной ультразвуковой визуализации матки включала следующие этапы: визуализацию матки по длинной оси в режиме серой шкалы; выбор угла исследования (для всех исследований выбран угол 90° — достаточный для получения достоверной информации); построение пробного объема матки. Проведенное исследование позволило определить объемы тела матки (V тела матки) и эндометрия (V эндометрия).

При обследовании пациенток 1-й группы объемы тела матки и эндометрия в I фазу менструального цикла (5—7-й день) составили 38,8±1,6 и 3,4±0,3 см³, во II фазу (22—24-й день) — 40,0±1,5 см³ и 3,3±0,4 см³ соответственно. Во 2-й группе объемы тела матки и эндометрия в I фазу менструального цикла составили 37,2±1,1 см³ и 3,7±0,3 см³, во II фазу — 39,0±1,5 см³ и 3,9±0,5 см³ соответственно (табл. 2).

Для исследования состояния сосудистой сети матки использовалась методика 3D-доплерометрии, включающая следующие этапы:

- определение зоны исследования;
- визуализацию матки по длинной оси в режиме энергетического доплера;
- выбор угла исследования (угол 90°, достаточный для получения достоверных результатов);
- построение изображения сосудистой сети матки;
- построение пробного объема матки;
- выбор частоты срезов (для всех исследований выбран частота, соответствующая толщине срезов 2 мм, что является достаточным для получения достоверных результатов);
- построение гистограмм сосудистой сети матки и эндометрия.

При компьютерной обработке гистограмм рассчитывали индекс васкуляризации (VI), который отражает процентное содержание сосудистых элементов в интересующем объеме мышечной ткани; индекс кровотока (FI), отражающий количество клеток крови, транспортируемых в момент исследования, т.е. интенсивность кровотока и васкуляризационно-поточный индекс (VFI) — соотношения этих индексов.

Показатели индекса васкуляризации матки и эндометрия в 1-й группе в I фазу соответствовали 1,05±0,2 и 0,7±0,5 против 1,6±0,11 и 1,2±0,18 во II фазу цикла; индекс кровотока: 23,3±2,6 и 20,5±2,7 относительно 25,0±1,4 и 19,0±1,5; васкуляризационно-поточный индекс: 0,5±0,07 и 0,4±0,1 в I фазу, 0,6±0,02 и 0,5±0,09 — во II фазу менструального цикла (табл. 3).

Исследование интерферонового статуса у пациенток 1-й группы выявило у них недостаточность уровня α - и γ -интерферонов.

Гистологическое исследование пайпель-биоптатов эндометрия у пациенток 1-й и 2-й групп, проведенное до лечения на 7—10-й день менструального цикла, выявило морфологические признаки хронического эндометрита (рис. 3): отек стромы и лимфоидные инфильтраты с гранулоцитами, имеющие вид «лимфоидных фолликулов», располагающихся в базальном слое и во всех отделах функционального слоя слизистой оболочки — 100% пациенток; фиброз стромы — у 74%; склероз спиральных артерий — у 74%; наличие плазматических клеток — у 14%. Таким образом диагноз был верифицирован.

Надо отметить, что отек стромы и наличие лимфоидной инфильтрации с гранулоцитами выявлены у 100% пациенток обеих групп, фиброз стромы и склероз спиральных артерий — у 20 (80%) пациенток 1-й группы и у 17 (68%) 2-й, наличие плазматических клеток выявлено у 5 (20%) пациенток 1-й группы и у 2 (8%) — 2-й (табл. 4).

Лечение пациенток включало в себя применение антибактериальных препаратов с учетом чувствительности микрофлоры (вильпрафен, юнидокс солютаб), антимикотических (микосист), противопаразитарных (метронидазол, орнидазол), вазоактивных (дипиридамол, гемодериват депротенинизированный крови телят) препаратов и системной энзимотерапии (вобэнзим). При обострении ВПГ-инфекции — у 1 (4%) пациентки из 1-й группы, у 3 (12%) — из 2-й проводилась терапия валацикловиrom.

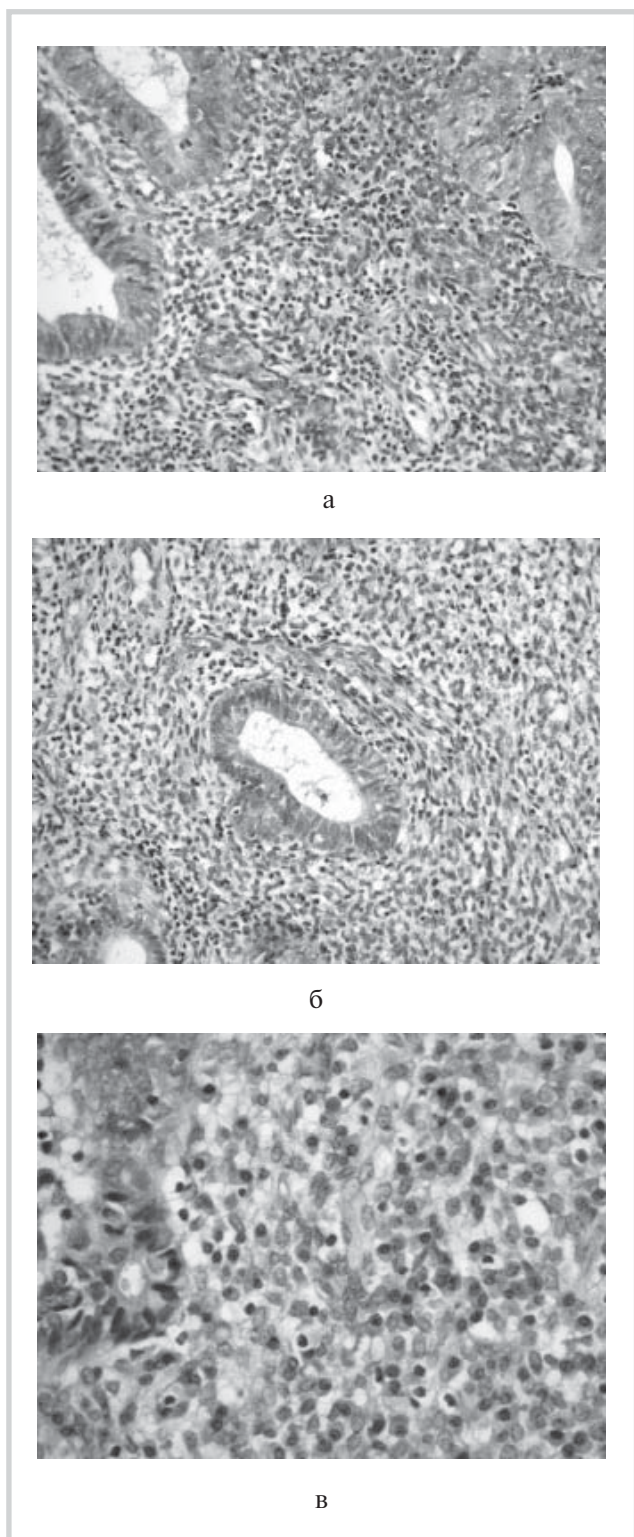


Рис. 3. Гистологическая картина хронического эндометрита у обследованных пациенток.

а — плазматические клетки; б — пласты фиброза; в — перигландулярный отек стромы.

Для санации влагалища применялась местная терапия комбинированными препаратами (метронидазол в комбинации с миконазолом).

В 1-й группе с 1-го дня менструации, наряду с антибактериальной терапией, в качестве противовирусного

препарата использовался аллокин-альфа по 1 мл подкожно через день 6 инъекций, затем через 3 нед по 1 мл 1 раз в неделю 3 инъекции.

Аллокин-альфа — оригинальный противовирусный препарат нового типа с локальным иммуномодулирующим действием (фармакотерапевтическая группа: противовирусное, иммуномодулирующее средство, одобренное к применению Минздравом РФ 22.09.03).

Действующим веществом препарата является цитокиноподобный 13-аминокислотный олигопептид аллоферон, получаемый методом пептидного синтеза. Молекула аллоферона выделена из гемолимфы так называемой «хирургической личинки» — личинки насекомого семейства *Calliphoridae*.

Действие препарата направлено на усиление распознавания вирусных антигенов и инфицированных клеток натуральными (естественными киллерами), нейтрофилами и другими эффекторными системами естественного иммунитета, ответственными за элиминацию вируса. Препарат усиливает антиген-презентацию вируса и локализует иммунный ответ непосредственно в очаге инфекции, не вызывая избыточных реакций за его пределами.

Прямое противовирусное действие препарат оказывает через блокирование стадии трансляции и разрушения информационной РНК вируса [18].

В системе общего иммунитета аллокин-альфа вызывает:

- индукцию интерлейкина-18 с каскадной активацией и количественным увеличением NK-лимфоцитов с фенотипами CD3+, CD16+;

- индукцию ИНФ (INF)- γ и, как следствие, дифференцировку иммунного ответа по противовирусной схеме (клеточная дифференцировка Т-хелперов 1-го типа (Th1)) [16];

- стимуляцию и повышение функциональной активности плазменных нейтрофилов;

- снижение экспрессии гена ингибирующего цитокина TGF- β 1 на фоне ВПЧ-ассоциированной патологии шейки матки, что является дополнительным механизмом активации противовирусного ответа Т-регуляторных клеток иммунной системы [17].

Аллокин-альфа высокоэффективен в лечении папилломавирусной и герпетической инфекций, смешанных (вирусных и бактериальных) инфекций в составе комплексной терапии, а также острого вирусного гепатита В. В терапии герпетической инфекции наиболее эффективен при применении в первую фазу обострения.

Применяется при лечении генитального герпеса и ВПЧ-ассоциированных заболеваниях шейки матки согласно схеме по 1 мг подкожно через день 6 инъекций [2, 3].

У всех наблюдаемых нами пациенток была отмечена хорошая переносимость аллокина-альфа. Побочных эффектов, индивидуальной непереносимости, а также нежелательных явлений у пациенток зафиксировано не было. Через 2 мес после проведенной терапии проводилось повторное обследование, в результате которого получены следующие результаты. В 1-й группе определение ИППП методом ПЦР из биопроб соскобов, взятых как из цервикального канала, так и из полости матки, показало эрадикацию бактериальной и грибковой инфекций, а также снижение вирусной до клинически незначимых цифр. Выявление инфекций из биопроб соскобов цервикального канала до лечения и после него представлено на рис. 4.

Таблица 3. Показатели индексов васкуляризации (VI), кровотока (FI), васкуляризационно-поточного индекса у пациенток обследованных групп в разные фазы менструального цикла

Показатель	I фаза менструального цикла			II фаза менструального цикла		
	1-я группа	2-я группа	3-я группа	1-я группа	2-я группа	3-я группа
VI:						
матка	1,05±0,2*	1,01±0,1*	1,97±0,1	1,6±0,11*	1,52±0,1*	2,83±0,18
эндометрий	0,7±0,5*	0,63±0,05*	1,85±0,09	1,2±0,18*	0,9±0,16*	2,41±0,12
FI:						
матка	23,3±2,6*	23,5±2,5*	32,3±2,0	25,0±1,4*	25,2±1,3*	35,4±1,6
эндометрий	20,5±2,7*	21,5±2,7*	30,5±2,23	19,0±1,5*	19,6±1,6*	32,6±1,8
VFI:						
матка	0,5±0,07*	0,43±0,03*	0,68±0,09	0,6±0,02*	0,57±0,02*	0,9±0,01
эндометрий	0,4±0,1*	0,44±0,09*	0,6±0,18	0,5±0,09*	0,52±0,08*	0,78±0,09

Таблица 4. Гистологическое исследование биоптатов эндометрия у пациенток обследованных групп до лечения и после него

Морфологический признак	До лечения				После лечения			
	1-я группа		2-я группа		1-я группа		2-я группа	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Отек стромы	25	100	25	100	2	8	9	36
Фиброз стромы	20	80	17	68	10	40	11	44
Лимфоидная инфильтрация с гранулоцитами	25	100	25	100	4	16	9	36
Склероз спиральных артерий	20	80	17	68	14	56	12	48
Плазматические клетки	5	20	2	8	1	4	1	4

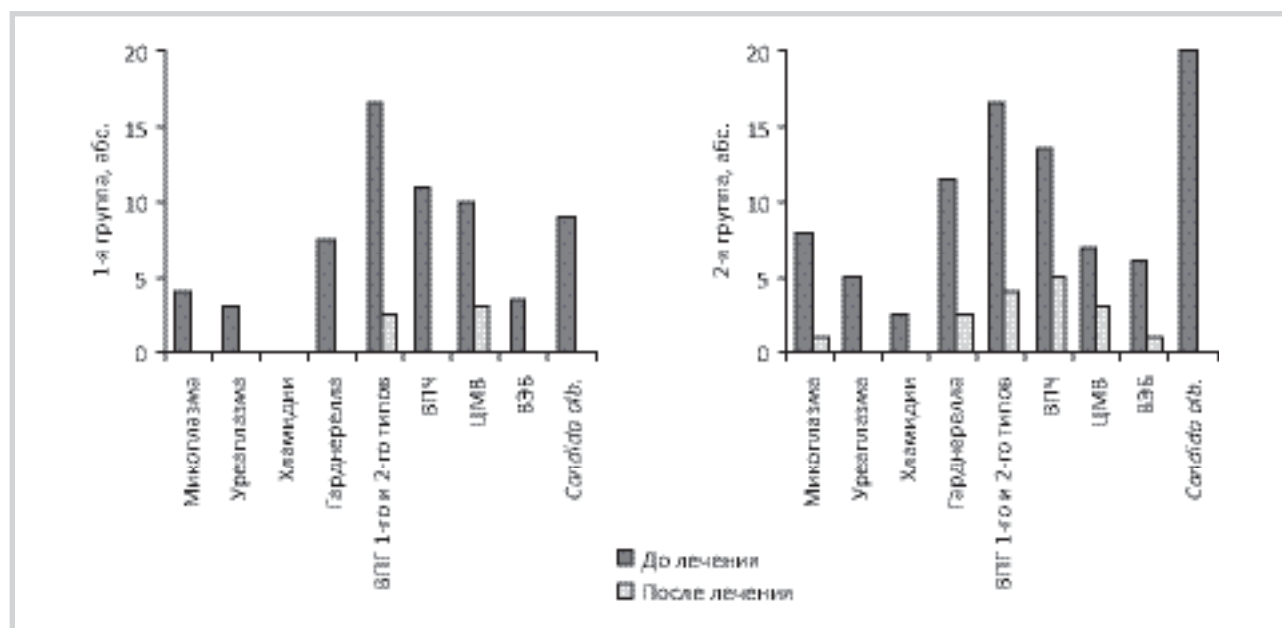


Рис. 4. Выявление вирусно-бактериальной инфекции из биопроб соскобов цервикального канала до лечения и после него у обследованных женщин 1-й и 2-й групп.

Определение антител IgG и IgM к вирусу простого герпеса, цитомегаловирусу и вирусу Эпштейна—Барр после лечения пациенток 1-й группы показало следующие данные: наблюдалось увеличение содержания IgG к ВПГ1/2 у 13 (52%) пациенток, которое связано с активацией иммунной системы и усилением выработки иммуноглобулинов на фоне действия препарата, и уменьшение у

9 (36%), которое может быть связано с инактивацией инфекционного агента и стабилизацией иммунного ответа; увеличение IgG к ЦМВ — у 12 (48%) пациенток и уменьшение — у 5 (20%) пациенток, вплоть до исчезновения у 2 (8%); увеличение IgG к ВЭБ — у 13 (52%) пациенток, уменьшение — у 9 (44%) и исчезновение — у 4 (16%) пациенток.

Исследование интерферонового статуса выявило увеличение выработки α - и γ -интерферонов и уменьшение тем самым степени их недостаточности, что объясняется активацией иммунной системы и усилением выработки интерферонов на фоне действия аллокина-альфа.

После лечения повторно проведенное ультразвуковое исследование показало: в I-й группе объемы матки и эндометрия в I фазу менструального цикла составили $38,0 \pm 1,3 \text{ см}^3$ и $3,8 \pm 0,8 \text{ см}^3$, во II фазу — $43,0 \pm 1,2 \text{ см}^3$ и $4,7 \pm 0,9 \text{ см}^3$ соответственно, т.е. установлено существенное увеличение ($p < 0,05$) объема эндометрия во II фазу менструального цикла у пациенток I-й группы после лечения (см. табл. 2).

Показатели VI матки и эндометрия в I фазу менструального цикла соответствовали $1,6 \pm 0,2$ и $1,1 \pm 0,1$ против $2,0 \pm 0,1$ и $1,6 \pm 0,9$ во II фазу цикла ($p < 0,05$); FI составил $31,7 \pm 2,8$ и $24,4 \pm 2,0$ в I фазу цикла относительно $29,2 \pm 1,1$ и $24,0 \pm 1,3$ во II фазу; VFI был равен соответственно $0,7 \pm 0,08$ и $0,068 \pm 0,15$ в I фазу менструального цикла, $0,6 \pm 0,06$ и $0,59 \pm 0,06$ — во II фазу менструального цикла.

В 70% случаев отмечено повышение индексов внутриматочного кровотока, что при наступлении беременности способствует лучшей инвазии трофобласта и нормализации формирования хориона, снижению риска дальнейшего развития фетоплацентарной недостаточности и преждевременного прерывания беременности.

Гистологическое исследование биоптатов эндометрия после лечения показало более значительное улучшение морфологической картины у пациенток I-й группы (см. табл. 4): уменьшение отека стромы на 92%, явлений «лимфоидных фолликулов» на 84%, фиброза стромы на 50%, склероза спиральных артерий на 30%, числа плазматических клеток на 80%.

Таким образом, эрадикация бактериальной и грибковой инфекций, а также снижение вирусной нагрузки — после терапии с применением аллокина-альфа в сочетании с традиционными методами лечения позволяют рекомендовать его применение у пациенток с хроническим эндометритом и невынашиванием беременности, тем самым повышая клиническую эффективность прегравидарной подготовки.

ВЫВОДЫ

Наличие у пациенток с невынашиванием беременности и хроническим эндометритом высокой частоты выявления вирусных инфекций, а также ВПЧ-ассоциированных заболеваний шейки матки диктует необходимость обязательного включения в программу прегравидарной подготовки противовирусного препарата аллокина-альфа с I-го дня менструального цикла по разработанной схеме.

ЛИТЕРАТУРА

1. Демидова Е.М., Анкирская А.С., Земляная А.А., Ежова Л.С. Ведение женщин с привычным невынашиванием беременности и хроническим эндометритом. Акуш и гин 1996; 4: 45—47.
2. Еришов Ф.И., Романцов М.Г. Лекарственные средства, применяемые при вирусных заболеваниях: Руководство для врачей. М: ГЭОТАР-Медиа 2007; 363.
3. Короленкова Л.И. Снижение вирусной нагрузки, определенной методом гибридного захвата (HC2 DNA HPV HR), у больных тяжелыми интраэпителиальными неоплазиями шейки матки как результат эффективной предэксцизионной терапии аллокином-альфа. Акуш и гин 2012; 4: 2: 78—82.
4. Краснополский В.И., Серова О.Ф., Титченко Л.И., Зароченцева Н.В., Овчинникова В.В., Меньшикова Н.С. Лечение хронического эндометрита в прегравидарной подготовке женщин с невынашиванием беременности. Пособие для врачей. М 2007.
5. Макаров О.В., Ковальчук Л.В., Ганковская Л.В. Невынашивание беременности, инфекция, врожденный иммунитет. М: ГЭОТАР-Медиа 2007; 175.
6. Подзолкова Н.М., Истратов В.Г., Захарова Л.В., Кузьмина Т.И., Мукова Б.Б. Инфекционные аспекты неразвивающейся беременности. Актуальные вопросы акушерства и гинекологии: Сборник научных материалов. М 2001—2002; 1: 22—23.
7. Сидельникова В.М. Привычная потеря беременности. М: Триада-Х 2002; 300.
8. Сидельникова В.М. Привычная потеря беременности. М: Триада-Х 2005; 304.
9. Сизова Н.В., Москвина Е.А., Бурова Н.В., Корягин В.Н. Герпетические инфекции по материалам ГИБ № 30 им. С.П. Боткина. Инфекционные заболевания в Санкт-Петербурге на рубеже веков. СПб 2003; 230—234.
10. Стрижова Т.В. Повторные потери беременности: роль хронического эндометрита (патогенез и диагностика): Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М 2012.
11. Шуришалина А.В. Хронический эндометрит: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М 2007.
12. Шуришалина А.В. Вирусные поражения эндометрия. Гинекология 2003; 6: 253—255.
13. Buckley C.H., Fox H. Biopsy pathology of the endometrium. London (England): Arnold 2002; 490.
14. Eckert L.O., Hawes S.E. Endometritis: The clinical-pathologic syndrome. Am J Obstet Gynecol 2002; 186: 4: 690—695.
15. Glasser S.R., Aplin J.D. The endometrium. London: Taylor and Francis 2002; 294—307.
16. Gracie J.A., Robertson S.E., McInnes I.B. Interleukin-18. J Leukoc Biol 2003; 73: 213—224.
17. Kovchur P.I., Bahlaev I.E., Oleinik E.K., Oleinik V.M., Churov A.V. Antivirus therapy in the complex treatment of preneoplastic cervix uteri diseases with chronic HPV-infection. Petrozavodsk State University 2012.
18. Mariola Kuczer, Marta Pietruszka, Teresa Kowalik-Jankowska. Copper (II) complex formation processes of alloferon I with point mutation H1K; combined spectroscopic and potentiometric studies. J Inorganic Biochemistry 2012; 111: 2012: 40—49.
19. Mount S., Mead P., Cooper K. Chlamydia trachomatis in the endometrium: can surgical pathologists identify plasma cell. Adv Anat Pathol 2001; 8: 6: 327—329.
20. Podzolkova N.M., Kirillov M.J. Endometrial persistent infection as one of reasons of early pregnancy loss. Book of abstracts. 17 European Congress of Obstetrics and Gynaecology. Prague 2002; 29.
21. Sharkey A.M., Smith S.K. The endometrium as a cause of implantation failure. Best Practice & Research. Clin Obstet Gynecol 2003; 17: 2: 289—307.