

УДК: 616-002.2

DOI: 10.37800/RM.3.2022.41-49

ПОВТОРНЫЕ НЕУДАЧИ ИМПЛАНТАЦИИ И ХРОНИЧЕСКИЙ ЭНДОМЕТРИТ: ВОЗМОЖНОСТИ ЛОКАЛЬНОЙ ЦИТОКИНОТЕРАПИИ

И.О. Боровиков¹, В.П. Булгакова¹, О.И. Боровикова¹, А.С. Магай¹¹Кубанский государственный медицинский университет, г. Краснодар, Российская Федерация

Аннотация

Актуальность: В статье рассмотрен опыт предимплантационной подготовки пациенток с повторными неудачами имплантации (recurrent implantation failure, RIF) на фоне хронического эндометрита (ХЭ). Представлен вариант подготовки к проведению экстракорпорального оплодотворения размороженным эмбрионом (ЭКО-РЭ) с применением, на фоне деконтаминационной и контаминационной терапии, кавитированного раствора рекомбинантного интерлейкина-2 (rIL-2), вводимого в полость матки, с оценкой клинической, сонографической и иммуногистохимической эффективности.

Цель исследования – оценка эффективности предимплантационной подготовки пациенток с повторными неудачами имплантации на фоне хронического эндометрита с применением кавитированного раствора рекомбинантного интерлейкина-2.

Методы: В исследовании сравнивались результаты подготовки к ЭКО-РЭ 52 женщин с повторными неудачами имплантации на фоне хронического эндометрита. Участницы были разделены на 2 группы. В комплексе подготовки к ЭКО-РЭ женщины в группе I (n=28) получали классическую деконтаминационную и контаминационную терапию – перорально доксициклин, метронидазол и миконазол; в качестве контаминационной терапии – пробиотик с культурой *L. casei rhamnosus Doderleini*. Группа II (n=24) получала аналогичную Группе I деконтаминационную и контаминационную терапию с дополнительной внутриматочной ультразвуковой кавитацией раствора rIL-2. Основным критерием эффективности терапии было наступление биохимической и клинической беременности.

Результаты: Комплексный подход к терапии RIF и ХЭ, использованный в представленном исследовании, способствовал нормализации эндометриального микробиома у наших пациенток, изменил реакции иммуннокомпетентных клеток с нивелированием аутоиммунной воспалительной реакции и эффективнее, чем в группе сравнения, подготовил эндометрий к проведению протокола экстракорпорального оплодотворения.

Заключение: Предложенная методика внутриматочного орошения кавитированным раствором rIL-2 при подготовке пациенток с повторными неудачами имплантации и хроническим эндометритом к проведению ЭКО-РЭ показала более высокую эффективность ЭКО-РЭ: в 1,8 раза - предимплантационный рост эндометрия, в 3,1 раза - наступление клинической беременности и в 3,5 раза - живорождение.

Ключевые слова: бесплодие, повторные неудачи имплантации, хронический эндометрит, экстракорпораль-

ное оплодотворение, предимплантационная подготовка, рекомбинантный интерлейкин-2, внутриматочная кавитация.

Введение: Проблема ведения пациенток с хроническим эндометритом (ХЭ) имеет как медицинское, так и социальное значение, являясь причиной бесплодия (по мнению авторов в 3–46%), неудачных попыток экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), невынашивания беременности, развития плацентарной недостаточности, осложнений родов и пуэрперия [1, 2]. До недавнего времени идея о несомненной связи ХЭ и бесплодия имела лишь теоретическую значимость, но при широком развитии вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), которые, казалось бы, должны были решить основные проблемы infertility, сообщество репродуктологов столкнулось с пока еще недостаточно разрешимой проблемой, а именно – повторными неудачами имплантации (recurrent implantation failure, RIF), которые в 55-80% определяют неудачи ВРТ, учитывая, что при использовании ЭКО результативность в настоящее время достигает лишь 20–50% [1, 3]. Актуальна проблема ХЭ и в РФ, что обусловлено высокой частотой прерываний беременности с использованием кюретажа, распространением инвазивных внутриматочных манипуляций, высоким процентом неразвивающихся беременностей, генитальных инфекционных процессов, самолечением [1, 3, 4].

Патогенез нарушения рецептивности эндометрия, как фактора, оказывающего наиважнейшее влияние на имплантацию эмбриона, в первую очередь определяется аномальной микросредой эндометрия, характеризующей ХЭ [4, 5]. Пациентки с повторными неудачами имплантации на фоне ХЭ имеют наиболее низкие показатели успеха в циклах ЭКО, притом, что у таких пациенток время имеет существенное значение [1, 2, 5]. При этом на сегодняшний день не существует реально действующей терапии, направленной на восстановление рецептивности эндометрия и способной реально увеличить эффективность циклов ЭКО [3, 4, 6]. Лечение ХЭ основывается на проведении антибактериальной терапии, которая подбирается в зависимости от выявленного штамма или проводится антибиотиками широкого спектра действия; ожидается, что после деконтаминационной терапии рецептивность эндометрия улучшится [5, 7]. Тем не менее, в литературе склоняются к консенсусу о том, что антибактериальная терапия практически не способствует улучшению исходов ЭКО – не было отмечено значимой корреляции между терапевтическим подходом к антибиотикам и положительными результатами [1, 4, 6]. При этом локальные иммунные девиации, являющиеся непосредственным патогенетическим механизмом нарушения рецептивности при ХЭ, практически не поддаются существующей терапии, что предполагает поиск новых терапевтиче-



ских воздействий, позволяющих улучшить рецепторную функцию эндометрия и, в последующем, осуществить реализацию пациенткам их репродуктивной функции [7].

Цель исследования – оценка эффективности предимплантационной подготовки пациенток с повторными неудачами имплантации на фоне хронического эндометрита с применением кавитированного раствора рекомбинантного интерлейкина-2.

Материалы и методы: Открытое проспективное рандомизированное исследование с участием женщин с повторными неудачами имплантации (RIF) на фоне ХЭ, включенными в протокол ЭКО-РЭ. Обследование пациенток проводили согласно приказу Министерства здравоохранения РФ №803н от 31.07.2020 г. [8].

Критерии включения: наличие диагностированного ХЭ с бесплодием и с двумя и более неудачными попытками ЭКО в анамнезе; возраст ≤35 лет на момент включения в исследование; наличие не менее 2 замороженных эмбрионов хорошего качества на стадии бластоцисты; отсутствие противопоказаний для проведения программы ЭКО (Приказ МЗ РФ №803н); способность, по мнению исследователя, выполнять требования протокола; информированное добровольное согласие на проведение исследования.

Критерии исключения: ИМТ >35 кг/м²; наличие других гинекологических заболеваний, влияющих на репродуктивную функцию (миома матки, гиперплазия эндометрия, аденомиоз, синдром Ашермана, пороки развития, эндокринный генез бесплодия; генитальный туберкулез); экстрагенитальные или гинекологические заболевания в стадии обострения; гиперчувствительность к используемым лекарственным средствам.

В исследовании участвовали 52 женщины с диагностированным ХЭ и RIF, включенные в протокол ЭКО-РЭ (средний возраст – 32,1±2,6 лет; 95% ДИ 24–35).

Пациенток рандомизировали для получения терапии с целью подготовки к циклу ЭКО методом слепой выборки на 2 репрезентативные группы. Длительность бесплодия в группах в среднем составила 4,7±2,9 года (95% ДИ 1,5–9,0). Первичное бесплодие отмечалось у 34,6% (18/52) пациенток: наиболее частыми причинами infertility были маточные и цервикальные факторы бесплодия, связанные с синдромом Ашермана, аденомиозом, аномалиями развития и др.) считались трубный (12/52; 23,1%) и мужской (15/52; 28,8%) факторы; также довольно частой причиной бесплодия являлись яичниковые формы (особенно синдром поликистозных яичников) – 15,4% (8/52). У всех женщин, включенных в исследование, были две и более неудачные попытки ВРТ (у большинства три – 63,5%; 33/52) в анамнезе.

В группе I (n=28) в комплексе подготовки к ЭКО-РЭ пациентки получали классическую деконтаминационную и контаминационную терапию: перорально доксициклин (100 мг 2 раза в день, метронидазол 500 мг 2 раза в день (в течение 12 дней) и миконазол (микронизированный) 200 мг интравагинально 1 раз в день на ночь (в течение 7 дней); контаминация - пробиотик, с лиофилизированной культурой *Lactobacillus casei ghamnosus Doderleini* (интравагинально 14 дней).

В группе II (n=24) проводили терапию, аналогичную группе I, с дополнительной внутриматочной ультразвуковой кавитацией раствора рекомбинантного ин-

терлейкина-2. Орошение полости матки rIL-2 (I фаза менструального цикла) проводилось с использованием ультразвукового кавитационного аппарата «ФОТЕК АК101»: разбавленный 1:10 со стерильным физраствором исходный препарат rIL-2 в дозировке 0,05 мг/мл (50000 МЕ/мл) вносили в количестве 20,0 мл в распылительную камеру небулайзера с преобразованием в мелкодисперсную аэрозольную взвесь с последующим орошением полости матки 3 раза через день. Стабильность препарата rIL-2 в физрастворе под воздействием УЗ-колебаний при кавитации и распылении посредством небулайзера определяли на базе медицинского центра «МедЛаб» (г. Санкт-Петербург, РФ) и клиники «Екатерининская» (г. Краснодар, РФ).

В обеих группах в качестве гестагенной поддержки в пролиферативную фазу стимулированного цикла назначались препараты натурального микронизированного прогестерона вагинально со дня переноса эмбриона до 12 недель клинически подтвержденной беременности, в качестве эстрогенной поддержки назначался препарат 17β-эстрадиола (со 2-3-го дня МЦ до регистрации сердцебиения плода).

Пайпель-биопсию с оценкой субпопуляционного состава лимфоидных клеток проводили под УЗ-контролем и цветным доплеровским картированием (ЦДК) сосудов маточных артерий в «окно имплантации» (ЛГ+7) (аспирационная кюретка Pipellede Cornier, France). Идентификация кластерной принадлежности субпопуляционного состава лимфоидных клеток эндометрия проводилась с помощью реакции прямой и непрямой иммунофлуоресценции с мечеными флуоресцином изотиоцианатом с использованием мышиных моноклональных антител («R@D Systems», USA). По результатам, полученным на проточном цитофлуориметре, определяли процент клеток и рассчитывали абсолютную концентрацию CD8+ (Т-лимфоциты цитотоксические), CD20+ (В-лимфоциты) и CD138+ (плазмоциты).

Контроль эффективности терапии проводился через 1 менструальный цикл. Основным критерием эффективности терапии было наступление биохимической (определение β-ХГЧ в сыворотке крови через 14 дней после переноса) и клинической (УЗ-детекция сердцебиения плода) беременности. Также критериями считались:

- восстановление эхографической структуры и васкуляризации эндометрия. Прайминг начинался со 2–3 дня МЦ. Толщину эндометрия оценивали через один МЦ после цитокинотерапии – М-эхо для участия в переносе РЭ должна быть не менее 7 мм;
- элиминация или снижение концентрации инфекционного агента – отсутствие или минимальные количества (≤104) микрофлоры;
- количества клеток CD8+ (до 10 в поле зрения), CD20+ (до 3 в поле зрения) и CD138+ (abs.).

Результаты исследований были обработаны методом вариационной статистики с определением критерия Пирсона (χ²) для сопоставления нескольких эмпирических распределений одного и того же признака. Также вычислялось среднее квадратичное отклонение (SD) для абсолютных (n) и относительных (%) величин с вычислением средней арифметической величины (M) и стандартного отклонения (s). Анализ проводился с использованием программы «STATISTICA» 6.0.

Результаты: Исследование микрофлоры эндометрия



(ПЦР-РВ) выявило исходное клинически значимое снижение содержания лактофлоры у 56,9% пациенток с RIF и ХЭ. В метроаспирате обнаруживались Enterobacteriaceae (60,8%), Streptococcus spp. (56,9%), Staphylococcus spp. (30,4%) и Atopobium vag. (37,2%), Г+ и Г- кокки совместно с Gardnerella vag., Prevotella bivia, Mobiluncus spp., Corynebacterium spp., Peptostreptococcus spp. (28,4%). После лечения отсутствие ДНК микрофлоры отмечено в 73,1% (38/52) образцов метроаспирата: в группе I – 57,1% (16/28) в Группе II – 91,7% (22/24). Доминирование облигатных анаэробов в эндометрии, которое было выявлено

у 67,3% пациенток, уменьшилось в среднем в 7,2 раза (10,8±3,1 ГЭ/мл до лечения vs. 1,6±1,1 ГЭ/мл после лечения), факультативных анаэробов – в среднем в 4,3 раза (6,0±1,3 ГЭ/мл до лечения vs. 1,6±0,5 ГЭ/мл после лечения). Зафиксированы статистически значимые различия между пациентками двух групп: так, в Группе I факультативные и облигатные анаэробы после проведенного лечения фиксировались в среднем в диапазоне 2,5±0,6 и 2,4±0,5 ГЭ/мл, в группе II – 1,3±0,9 и 1,3±0,7 ГЭ/мл, то есть почти в 2 раза меньше (таблица 1).

Таблица 1 – Среднеколичественный состав микробиоценоза эндометрия в процессе терапии

Группы		ГЭ/мл; M±s				
		Факультативные анаэробы	Облигатные анаэробы	Mycoplasma spp.	Candida	Вирусы
до лечения	Группа I (n=28)	7,1±1,4	10,3±3,1	4,3±1,6	5,4±1,1	9,4±2,1
	Группа II (n=24)	6,7±1,2	12,3±3,7	5,1±1,6	6,1±1,2	9,2±1,9
после лечения	Группа I (n=28)	2,5±0,6	2,4±0,5	2,0±0,7	1,3±0,5	8,6±1,4
	Группа II (n=24)	1,1±1,4	1,1±0,5	2,2±0,4	0,7±0,4	5,7±1,4

Средняя микробиологическая эффективность терапии у пациенток с RIF на фоне ХЭ составила 74,5±13,15% по отсутствию ДНК-детекции патогенной и условно патогенной микрофлоры, и 86,7±6,9% – по ее нормализации. Статистически достоверная разница эффективности лечения детектирована между Группами I и II – разброс 46,1±2,9%. Факт более высокой микробиологической эффективности в лечении ХЭ подтверждает необходимость применения, кроме традиционной современной деконтаминационной терапии, новых терапевтических воздействий, влияющих на локальный гомеостаз эндометрия с потенцированием антибактериального эффекта препаратов, коррекцией иммунных дисфункций.

Динамика нивелирования иммунокомпетентных клеток показала, что в Группе I количество цитотоксических Т-лимфоцитов (CD8+) уменьшилось в 2 раза (с 23,9±3,2 до

12,6±0,6 в поле зрения; χ²=2,906; p>0,05), но не достигло нормы. В Группе II CD8+ снизился до нормы – с 24,8±4,0 до 8,5±0,4 (χ²=7,03; p<0,01). В отношении В-лимфоцитов (CD20+) и плазматических клеток (CD138+) выявлена та же динамика: до лечения CD20+ в 2-3 раза превышали значения нормы, после лечения количества CD20+ снизились с 8,7±1,15 до 5,3±0,3 (χ²=0,412; p>0,05) в Группе I и с 8,8±2,1 до 3,3±0,4 (χ²= 1,764; p>0,05) в Группе II. Количество CD138+ снизились в Группе I в 2,5 раза – с 6,3±1,3 до 2,6±0,2 (p>0,05), но все же присутствовали у большинства пациенток; в Группе II среднее количество плазмоцитов CD138+ снизилось с 6,4±1,3 до 0,8±0,3 и стало менее 1 в поле зрения (p>0,05) (таблица 2).

Таблица 2 – Количество иммунокомпетентных клеток в эндометрии (в поле зрения)

Количество клеток в поле зрения	Группа I (n=28)		Группа II (n=24)	
	M	s	M	s
до лечения				
CD8+ (цитотоксические Т-лимфоциты)	23,9	3,2	24,8	4,0
CD20+ (В-лимфоциты)	8,7	1,15	8,8	2,1
CD138+ (плазмоциты)	6,3	1,3	6,4	1,3
после лечения				
CD8+ (цитотоксические Т-лимфоциты)	12,6**	0,6	8,5*	0,4
CD20+ (В-лимфоциты)	5,3**	0,3	3,3*	0,4
CD138+ (плазмоциты)	2,6**	0,2	0,8*	0,3

Примечание: - значимость различий (p<0,05) показателя по отношению к исходному;

** - значимость различий (p<0,05) показателя пациенток I группы по отношению ко Группе II.

У 76,9% (40/52) пациенток с RIF и ХЭ, включенных в исследование, М-эхо в период предполагаемого «имплантационного окна» составляло ≤ 7 мм (средняя толщина М-эхо в группах – $6,3 \pm 1,5$ мм). В последующем цикле, контролируемом до 15-го дня, после комплексной терапии в группах, среднее количество пациенток с возможностью включения в протокол ЭКО-РЭ (М-эхо ≥ 7 мм) составило $63,5 \pm 18,4\%$ (33/52): 46,4% (13/28) в Группе I и 83,4% (20/24) в Группе II, соответственно. Среднее увеличение толщины эндометрия составило в Группе I $0,8 \pm 1,5$ мм (95% ДИ 0,0-2,1), в Группе II – $1,6 \pm 1,5$ мм (95% ДИ 0,4-2,6) ($\chi^2=26,004$; $p<0,01$) (таблица 3).

Таблица 3 – Толщина эндометрия после лечения в цикл переноса эмбриона

Группы	М-эхо					
	≥ 7 мм		6–7 мм (ПЭ не производится)		< 6 мм (ПЭ не производится)	
	n	%	n	%	n	%
Группа I (n=28)	13	46,4	9	32,1	6	21,4
Группа II (n=24)	20	83,4	2	8,3	2	8,3

Субэндометриальный кровоток статистически значимо изменился после проведенного лечения у 84,6% (44/52) пациенток с RIF на фоне ХЭ. Исходно повышенный у большинства женщин индекс резистентности (RI) радиальных артерий (AR) ($0,62 \pm 0,08$) в Группе I после терапии улучшился у 28,6% (8/28) пациенток (Rиср. AR – $0,60 \pm 0,06$), в Группе II прослеживается более эффективная тенденция: нормализация RI радиальных артерий составила 75,0% (18/24) (Rиср. AR $0,51 \pm 0,04$; $U=1$; $p \leq 0,05$). Изначально высокий RI базальных артерий (AB) ($0,90 \pm 0,14$) после лечения снизился в Группе I в среднем в 1,8 раза – до $0,53 \pm 0,03$ ($p < 0,05$) у 39,3% (11/28) женщин, в Группе II он нормализовался у 79,2% (19/24) пациенток (Rиср. AB – $0,44 \pm 0,06$ и $0,43 \pm 0,06$). У 80,8% (42/52) женщин с РИН и ХЭ спиральные артерии (AA) не лоцировались, у остальных наблюдался повышенный RI AA. После лечения УЗ-визуализация сосудов наблюдалась у 32,1% (9/28) пациенток I группы (Rиср. AA снизился с $0,93 \pm 0,13$ до $0,62 \pm 0,02$) и 87,5% (21/24) в Группе II (Rиср. AA – с $0,94 \pm 0,11$ до $0,38 \pm 0,03$) ($p=0,048$) (таблица 4).

Таблица 4 – Параметры кровотока в сосудах маточных артерий

Индекс резистентности (RI)	Группа I (n=28)		Группа II (n=24)	
	M	s	M	s
до лечения				
RI радиальных артерий (AR)	0,62	0,08	0,68	0,10
RI базальных артерий (AB)	0,89	0,15	0,88	0,15
RI спиральных артерий (AA)	0,93	0,13	0,94	0,11
после лечения				
RI радиальных артерий (AR)	0,60*	0,06	0,51**	0,04
RI базальных артерий (AB)	0,53*	0,03	0,43**	0,06
RI спиральных артерий (AA)	0,62*	0,02	0,38**	0,03

Примечание * – значимость различий ($p < 0,05$) показателя пациенток I группы по отношению ко Группе II; ** – значимость различий ($p < 0,05$) показателя по отношению к исходному.

Таким образом, сравнительная сонографическая оценка результатов лечения пациенток с RIF и ХЭ показала следующие результаты: среднее количество женщин с нормализацией кровотока в сосудах маточных артерий составило в Группе I – $34,6 \pm 3,85\%$, в Группе II – $90,9 \pm 7,7\%$. Учитывая, что основным критерием эффективности проводимой терапии являлась способность эндометрия к имплантации эмбриона с последующим развитием клинической беременности и успешным родоразрешением, то основным ультразвуковым параметром на данном этапе оценки было определение величины М-эхо: нормализация имплантационной способности эндометрия (М-эхо ≥ 7 мм) в Группе I составила 46,4%, в Группе II – 83,4%. То есть 33 женщины из 52, принявших участие в данном исследовании ($63,5\%$), оказались готовы к переносу размороженного эмбриона: 11-ти пациенткам были перенесены эмбрионы 3-го дня, а у 22-х – две бластоцисты на 5-й день.

У 45,4% (15/33) пациенток была зарегистрирована беременность: у 33,3% (11/33) – клиническая с визуализацией сердечной деятельности на 6-й неделе, у 12,1% (4/33) – биохимическая. У 9,1% (3/33) пациенток произошел самопроизвольный выкидыш в первом триместре, у 6,1% (2/33) – преждевременные роды (22–36 недель гестации – 95% ДИ 25,5–36,4), 29,7% (6/33) родоразрешены в доношенном сроке гестации (95% ДИ 37,2–40,6). Распределение репродуктивной эффективности проведенной терапии в группах показало в Группе II – 50,0% зарегистрированных беременностей, из них 40,0% клинических, в 75,0% завершившихся живорождением; в Группе I положительных β ХГЧ-тестов было 38,5%, клинических беременностей – 23,1%, живорождений – 15,4% (таблица 5, рисунок 1).

Таблица 5 – Исходы беременности в группах (n=33)

Исходы	Группа I гр. (n=13)		Группа II гр. (n=20)	
	n	%	n	%
биохимическая беременность	2	15,4	2	10,0
клиническая беременность	3	23,1	8	40,0
самопроизвольный выкидыш	1	7,7	2	10,0
преждевременные роды	-	-	2	10,0
срочные роды	2	15,4	4	20,0
живорождение	2	15,4	6	30,0

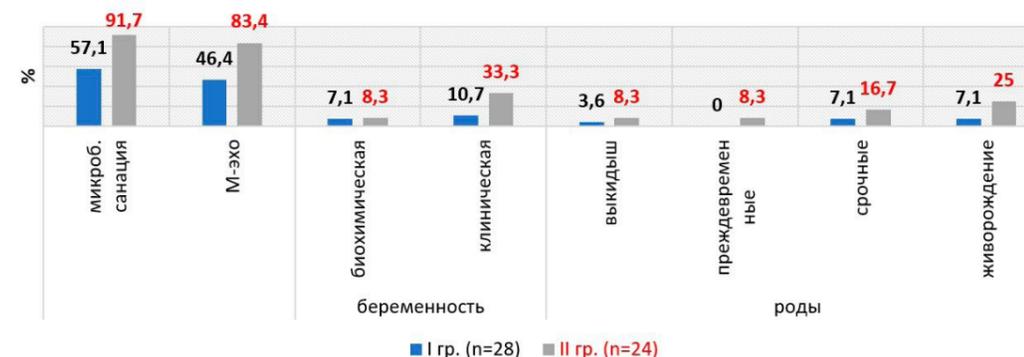


Рисунок 1 – Эффективность подготовки к ЭКО-РЭ в группах (n=52)

Обсуждение: Изменение рецептивности эндометрия при ХЭ имеет сложный патогенез с длительным персистенцированием патогенной, чаще условно-патогенной, микрофлоры, являющейся пусковым механизмом изменения иммунных реакций с Th2-девиацией иммунного ответа, что отражается на изменении реакции эндометрия на половые стероиды и, в итоге, способности эмбриона к имплантации [4-6]. Одной из основных проблем в лечении пациенток с RIF является неэффективность мер воздействия на интактный эндометрий, что определяется отсутствием точки приложения [5, 6, 9]. Системные иммуномодуляторы, нередко применяющиеся в комплексе лечения ХЭ, практически не оказывают локального влияния на слизистую полости матки, что, возможно, объясняется изменением экспрессии рецепторных белков этой зоны, а также поражением терминальных артериол эндометрия, затрудняющим доставку действующих веществ, что и определило поиск иных методов воздействия на интактный эндометрий, а также технологий доставки этих веществ в ткани-мишени [9, 10].

Исследования эффективности внутриматочной ультразвуковой кавитации антисептических препаратов показали, хотя и неоднозначные, но довольно оптимистичные результаты. Утверждается, что местная инфузия, с одной стороны, связана с низкими уровнями системной абсорбции препарата, что может позволить вводить более высокие концентрации препаратов с меньшими побочными эффектами, с другой – говорится об отсутствии абсорбции этих препаратов в эпителий. В большей мере эту проблему способно решить ультразвуковое кавитированное орошение растворами антибактериальных препаратов стенок полости матки с большей их биодоступностью [9, 10].

Особое место в лечении ХЭ занимает цитокиноотерапия, и в этом плане рекомбинантный интерлейкин-2 является одним из самых плурипотентных, действуя на различные звенья патологического процесса и обладая плеiotропной иммуномодулирующей активностью [11-13]. На фоне лечения rIL-2 восстанавливается пул лимфоцитов с увеличением численности субпопуляций Т-хелперов и функциональной активности НК-клеток и CD25-лимфоцитов, формируется Th-1-девиация функционирования ответа [12, 13]. При этом одной из сложностей в применении препаратов rIL-2 является их homing-эффект, заключающийся в плеiotропности его воздействия с быстрой инактивацией в кровяном русле, что ограничивает его применение. В связи с вышеперечисленным, авторами было решено оценить эффективность внутриматочного орошения кавитированным раствором препарата rIL-2 на фоне проведения деконтаминационной/



контаминационной терапии пациенток с RIF на фоне ХЭ (стабильность препарата при ультразвуковой кавитации подтверждена исследованиями лаборатории медицинского центра «МедЛаб»).

Несмотря на пока еще малую выборку пациенток, использованный в представленном исследовании комплексный подход к терапии RIF и ХЭ улучшил эндометриальный микробиом наших пациенток, изменил реакции иммунокомпетентных клеток с нивелированием аутоиммунной воспалительной реакции и, в большей степени, чем в группе сравнения, подготовил эндометрий к имплантации. Будущая проверка полученных результатов в более крупных когортах пациенток может закрепить этот терапевтический подход как эффективный и, возможно, способствовать дальнейшему развитию медицинских знаний в данной области. Особенно это актуально в тех случаях, когда обычные схемы антибиотиков приводят к тщетным попыткам неэффективного менеджмента RIF с ХЭ, ставя под угрозу репродуктивные возможности пациенток.

Заключение: В рассмотренной методике для подготовки к проведению ЭКО-РЭ пациенток с повторными неудачами имплантации и хроническим эндометритом, кроме комплексной деконтаминационной/контаминационной терапии, применялось внутриматочное орошение путем ультразвуковой кавитации раствора rIL-2. Данная методика показала более высокую эффективность по параметрам преимплантационного роста эндометрия (в 1,8 раза), наступления клинической беременности (в 3,1 раза) и живорождения (в 3,5 раза) за счет возможного синергизма с антибактериальной терапией в подавлении роста патогенной и условно-патогенной микрофлоры, а также комплексного положительного воздействия на очаг хронического воспаления с улучшением микроциркуляции и нормализацией трофики маточного эпителия, устранением отека и уменьшением инфильтрации эндометрия, нормализацией локального иммунного ответа.



СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Доброхотова Ю.Э., Боровкова Е.И., Скальная В.С., Боровков И.М. Хронический эндометрит: состояние изученности проблемы // Гинекология. – 2019. – № 21 (15). – С. 49–52 [Dobrokhotova I.E., Borovkova E.I., Skal'naiya V.S., Borovkov I.M. Chronicheskii endometrit: the sostojanie izuchennosti problemy // Gynecologyia. – 2019. – № 21 (15). – S. 49–52 (in Russ.)]. <https://doi.org/10.26442/20795696.2019.5.190735>
2. Cicinelli E., Vitagliano A., Kumar A., Lasmar R.B., Bettocchi S., Haimovich S. International Working Group for Standardization of Chronic Endometritis Diagnosis Unified diagnostic criteria for chronic endometritis at fluid hysteroscopy: proposal and reliability evaluation through an international randomized-controlled observer study // Fertil. Steril. – 2019. – Vol. 112. – P. 162–173. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2019.03.004>
3. Шамилова А.М., Ильина И.Ю., Боровкова Е.И., Доброхотова Ю.Э. Хронический эндометрит. Пути улучшения методов диагностики // РМЖ. – 2021. – № 4 (3). – С. 243–249 [Shamilova A.M., Ilyina I.Yu., Borovkova E.I., Dobrokhotova Yu.E. Chronicheskii endometrit. Puti uluchsheniya metodov diagnostiki. Russkiy Medicinskiy Jurnal. – 2021. – № 4 (3). – S. 243–249 (in Russ.)]. <https://doi.org/10.32364/2618-8430-2021-4-3-243-249>
4. Боровиков И.О., Куценко И.И., Булгакова В.П., Рубинина Э.Р., Горринг Х.И., Воронов В.А. Бесплодие на фоне хронического эндометрита и вагинального дисбиоза: опыт предимплантационной подготовки // Медицинский Совет. – 2020. – №3. – С. 115–121 [Borovikov I.O., Kutsenko I.I., Bulgakova V.P., Rubinina E.R., Gorring H.I., Voronov V.A. Besplodiye na fone chronicheskogo endometrita i vaginalnogo dysbiosa: opyt predimplantationnoi podgotovki // Meditsinskiy sovet. – 2020. – №3. – S. 115–121 (in Russ.)]. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-3-115-121>
5. Murtinger M., Wirleitner B., Spitzer D., Bralo H., Miglar S., Schuff M. Diagnosing chronic endometritis: when simplification fails to clarify // Hum. Reprod. Open. – 2022. – Vol. 3. – Art. ID hoac023. <https://doi.org/10.1093/hropen/hoac023>
6. Bashiri A., Halper K.I., Orvieto R. Recurrent Implantation Failure-update overview on etiology, diagnosis, treatment and future directions // Reprod. Biol. Endocrinol. – 2018. – Vol. 16 (1). – P. 121. <https://doi.org/10.1186/s12958-018-0414-2>
7. Дикке Г.Б., Остроменский В.В. Нарушение иммунного статуса при хроническом эндометрите и опыт его коррекции посредством локальной цитокинотерапии // Акушерство и Гинекология. – 2019. – № 9. – С. 139–146 [Dicke G.B., Ostromensky V.V. Narusheniye immunogo statusa pri chronicheskom endometrite I opit ego correccii posredstvom localnoi cytokinoterapii // Akusherstvo i Gynecologyja. – 2019. – № 9. – S. 139–146 (in Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2019.9.139-146>
8. О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению: Приказ Министерства здравоохранения РФ от 31.07.2020, №803н [O porjadke ispol'zovaniya vspomogatel'nykh reproduktivnykh tehnologij, protivopokazaniyax i ogranicheniyax k ix primeneniyu: Prikaz Ministerstva zdравooxraneniya RF ot 31.07.2020, №803n (in Russ.)]. http://perinatcentr.ru/files/N_1130.pdf?ysclid=17it23axnb115325275
9. Мелкозёрова О.А., Башмакова Н.В., Чистякова Г.Н., Есарева А.В., Барлит О.Г., Гиниятова А.А. Тканевые и молекулярные эффекты кавитированных растворов в восстановлении показателей рецептивности эндометрия у пациенток с маточной формой бесплодия // Проблемы репродукции. – 2017. – Том 23. – № 5. – С. 73–83 [Melkozzerova O.A., Bashmakova N.V., Chistiakova G.N., Esareva A.V., Barlit O.G., Giniyatova A.A. Tkaneviye i molekularniye effecty kavitatirovannykh rastvorov v vosstanovlenii pokazateley receptivnosti endometriya u pacientok s matichnoy formoy besplodiya // Problemy Reproduccii. – 2017. – Volume 23. – No. 5. – P. 73–83 (in Russ.)]. <https://doi.org/10.17116/repro201723573-83>
10. Хабаров С.В., Горская О.С., Русанова Г.П. Опыт применения ультразвуковой кавитации у пациенток с хроническим эндометритом перед проведением программы ЭКО // Акушерство и гинекология. – 2020. – № 11. – С. 197–204. [Khabarov S.V., Gorskaya O.S., Rusanova G.P. Opyt primeneniya ultrazvukovoy cavitatcii u pacientok s chronicheskim endometritom pered provedeniyem programy EKO // Akusherstvo i ginekologiya. – 2020. – № 11. – S. 197–204 (in Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.11.197-204>
11. Лысенко О.В., Рождественская Т.А. Проблема «тонкого» эндометрия в репродуктивной медицине: опыт применения рекомбинантного интерлейкина-2 человека для подготовки пациенток к программам вспомогательных репродуктивных технологий // Журнал акушерства и женских болезней. – 2017. – № 66 (4). – С. 46–50. [Lysenko O.V., Rozhdzestvenskaya T.A. Problema «tonkogo» endometriya v reproductivnoy medicine: opyt primeneniya recombinantnogo interleukina-2 dlya podgotovki patientok k programmam vspomogatelnykh reproductivnykh tehnologiy. Jurnal Akusherstva i Jenskich Bolezney. – 2017. – № 66 (4). – S. 46–50 (in Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.17816/JOWD66>
12. Куценко И.И., Боровиков И.О., Кравцова Е.И. Цитокинотерапия в гинекологии. Клинический опыт. – Краснодар: Изд. КубГМУ Минздрава России, 2020. – 216 с. [Kucenko I.I., Borovikov I.O., Kravcova E.I. Citokinoterapiya v ginekologii. Klinicheskij opyt. – Krasnodar: Izd. FGBOU VO KubGMU Minzdrava Rossii, 2020. – 216 s. (in Russ.)]. ISBN 978-5-903253-023-7. <https://biotech.spb.ru/wp-content/uploads/books/1712.pdf>
13. Чобанян А.Г., Егорова В.Н., Гизингер О.А. Рекомбинантный интерлейкин-2 в лечении бесплодия: обзор литературы // Репродуктивная медицина. – 2021. – № 4 (49). – С. 7–15 [Chobanyan A.G., Egorova V.N., Gisinger O.A. Recombinantnyi interleukin-2 v lechenii besplodiya: obzor literatury // Reproductivnaja medicina. – 2021. – № 4 (49). – S. 7–15 (in Russ.)]. <https://doi.org/10.37800/RM.4.2021.9-17>



RECURRENT IMPLANTATION FAILURE AND CHRONIC ENDOMETRITIS: POSSIBILITIES OF LOCAL CYTOKINE THERAPY

I.O. Borovikov¹, V.P. Bulgakova¹, O.I. Borovikova¹, A.S. Magay¹
¹Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

Abstract

Relevance: The article discusses the experience of preimplantation preparation of patients with recurrent implantation failure (RIF) against the background of chronic endometritis (CE). The authors describe a variant of preparation for in vitro fertilization with a thawed embryo (IVF-TE) using a cavitated solution of recombinant interleukin-2 (rIL-2), injected into the uterine cavity, against the background of decontamination and contamination therapy, and assess the clinical, sonographic, and immunohistochemical efficacy.

The study aimed to assess the effectiveness of using a cavitated solution of recombinant interleukin-2 for preimplantation preparation in patients with repeated implantation failures against the background of chronic endometritis.

Methods: The study compared the results of preparation for IVF-TE of 52 women with repeated implantation failures against the background of chronic endometritis. During preparation for IVF-TE, the women in Group I (n=28) received classical decontamination and contamination therapy –doxycycline, metronidazole, and miconazole orally; as a contamination therapy – a probiotic with a culture of *L. casei rhamnosus Doderleini*. Group II (n=24) received decontamination and contamination therapy similar to Group I, with intrauterine ultrasound cavitation of the rIL-2 solution. The onset of biochemical and clinical pregnancy was the main criterion for the effectiveness.

Results: The integrated approach to RIF and CE therapy used in the present study has contributed to the normalization of the endometrial microbiome in our patients, changed the reactions of immunocompetent cells with the leveling of the autoimmune inflammatory response, and prepared the endometrium for the in vitro fertilization protocol in a more efficient way than in the comparison group.

Conclusion: The proposed method of adding the intrauterine irrigation with the cavitated rIL-2 solution into the preparation of patients with repeated implantation failures and chronic endometritis resulted in higher IVF-TE efficiency: 1.8 times (preimplantation growth of the endometrium), 3.1 times (onset of clinical pregnancy), and 3.5 times (live birth).

Keywords: infertility, recurrent implantation failure, chronic endometritis, in vitro fertilization, preimplantation preparation, recombinant interleukin-2, intrauterine cavitation.



ИМПЛАНТАЦИЯНЫҢ ҚАЙТАЛАНҒАН СӘТСІЗДІКТЕРІ ЖӘНЕ СОЗЫЛМАЛЫ ЭНДОМЕТРИТ: ЖЕРГІЛІКТІ ЦИТОКИНОТЕРАПИЯНЫҢ МҮМКІНДІКТЕРІ

И.О. Боровиков¹, В.П. Булгакова¹, О.И. Боровикова¹, А.С. Магай¹
¹Кубан мемлекеттік медицина университеті, Краснодар қ., Ресей Федерациясы

Аңдатпа

Өзектілігі: Мақалада созылмалы эндометрит (СЭ) аясында имплантацияның қайталанған сәтсіздіктері (recurrent implantation failure, RIF) бар емделушілерді имплантациялау алдындағы дайындау тәжірибесі қарастырылған. Жатыр қуысына енгізілетін деконтаминациялық және контаминациялық ем аясында рекомбинантты интерлейкин-2 (rIL-2) кавитирленген ерітіндісін қолдана отырып, ерітілген эмбрионмен экстракорпоралдық ұрықтандыруды (ЭКҰ–ЕЭ) жүргізуге клиникалық, сонографиялық және иммуногистохимиялық тиімділікті бағалай отырып, дайындық нұсқасы ұсынылған.

Зерттеу мақсаты – рекомбинантты интерлейкин-2 кавитирленген ерітіндісін қолдана отырып, созылмалы эндометрит аясында имплантация сәтсіз болған емделушілердің имплантация алдындағы дайындығының тиімділігін бағалау.

Әдістер: Зерттеу созылмалы эндометрит аясында имплантация сәтсіз болған 52 әйелдің ЭКҰ–ЕЭ дайындық нәтижелерін салыстырды. Қатысушылар 2 топқа бөлінді. I (n=28) тобындағы әйелдер ЭКҰ–ЕЭ дайындық кешенінде классикалық деконтаминация және контаминация терапиясын алды – ауыз арқылы доксициклин, метронидазол және миконазол; контаминация терапиясы ретінде – *L. casei rhamnosus Doderleini* өсіндісімен пробиотик. II топ (n=24) rIL-2 ерітіндісінің қосымша ішілік ультрадыбыстық кавитациясымен I тобына ұқсас деконтаминация және контаминация терапиясын алды. Терапия тиімділігінің негізгі критерийі биохимиялық және клиникалық жүктіліктің басталуы болды.

Нәтижесі: Ұсынылған зерттеуде пайдаланылған RIF және СЭ терапиясына кешенді тәсіл біздің емделушілерімізде эндометриялық микробиоманың калыпқа келуіне ықпал етті, аутоиммундық қабыну реакциясының нивелирлеуімен иммунокомпетентті жасушалардың реакциясын өзгертті және салыстыру тобына қарағанда эндометрияны экстракорпоралдық ұрықтандыру хаттамасын жүргізуге дайындады.

Қортынды: Имплантацияның қайталанған сәтсіздіктері және созылмалы эндометриті бар емделушілерді ЭКҰ жүргізуге дайындау кезінде rIL-2 кавитирленген ерітіндісімен жатыр ішілік шаюдың ұсынылған әдістемесі ЭКҰ–ЕЭ жоғары тиімділігін көрсетті: эндометрияның имплантация алдындағы өсуі–1,8 есе, клиникалық жүктіліктің басталуы – 3,1 есе және тірі туылу – 3,5 есе.

Түйінді сөздер: бедеулік, имплантацияның қайталанған сәтсіздігі, созылмалы эндометрит, экстракорпоральды ұрықтандыру, имплантацияға дейінгі дайындық, рекомбинантты интерлейкин-2, жатыр ішілік кавитация.

Данные авторов:

Боровиков Игорь Олегович - доцент, д.м.н., доцент кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии, Кубанский государственный медицинский университет, г. Краснодар, Российская Федерация, тел. +79094437766, e-mail: bio2302@mail.ru, ID ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8576-1359>

Булгакова Вера Павловна - аспирант кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии, Кубанский государственный медицинский университет, г. Краснодар, Российская Федерация, тел. +79189829301, e-mail: bvp1082@mail.ru, ID ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8388-8644>

Боровикова Ольга Игоревна - аспирант кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии, Кубанский государственный медицинский университет, г. Краснодар, Российская Федерация, тел. +79384228941, e-mail: borovikovaoi@oxy-center.ru, ID ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7275-9388>

Магай Антон Сергеевич - аспирант кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии, Кубанский государственный медицинский университет, Российская Федерация, тел. +79384228941, e-mail: anton.magai@mail.ru, ID ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2910-8798>

Адрес для корреспонденции: Боровиков И.О., Кубанский государственный медицинский университет, 350021, Российская Федерация, г. Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4.

Вклады авторов:

вклад в концепцию – **Боровиков И.О., Булгакова В.П.**

научный дизайн – **Боровиков И.О., Булгакова В.П.**

исполнение заявленного научного исследования – **Боровиков И.О., Магай А.С., Боровикова О.И., Булгакова В.П.**

интерпретация заявленного научного исследования – **Боровиков И.О., Булгакова В.П.**

создание научной статьи – **Боровиков И.О., Булгакова В.П., Боровикова О.И., Магай А.С.**

Финансирование: Авторы заявляют об отсутствии спонсорской поддержки при проведении исследования.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.