

Роль иммуномодуляторов при репродуктивных проблемах женщин

На V Всероссийском конгрессе «Право на жизнь», прошедшем в Национальном медицинском исследовательском центре акушерства, гинекологии и перинатологии (НМИЦ АГП) им. акад. им. В.И. Кулакова Минздрава России, был организован круглый стол «Доказательная медицина в акушерстве: практическая значимость и возможность имплементации результатов в клинические рекомендации».



О возможности преграви-дарной подготовки женщин с «тонким» эндометрием перед программами вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), современных подходах и стратегиях рассказала М.А. Шахова, д.м.н., профессор, руководитель образовательного центра «Бесплодный брак и вспомогательные репродуктивные технологии» им. Ф. Паулсена-старшего, репродуктолог 1-го гинекологического отделения ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России (НМИЦ АГП). Эксперт отметила, что успех беременно-

сти в программах ВРТ складывается из нескольких факторов. Первостепенную значимость имеют качественные половые гаметы: ооцит и сперматозоид, готовый к имплантации рецептивный аппарат эндометрия и комплексная индивидуальная прегравидарная подготовка к беременности [1].

«Тонкий» эндометрий – это не патология или синдром, а эхографический признак хронического эндометрита. Хронический эндометрит – персистирующее воспаление эндометрия, характеризующееся инфильтрацией стромы плазматическими клетками (CD138+), нарушением циклической трансформации и рецептивности. При бесплодии, невынашивании и неуда-

чах экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) в эндометрии происходят иммунные и структурные изменения.

Эндометрий определяется как «тонкий», если его толщина менее 7 мм в период предполагаемого «имплантационного окна» (на 7-й день от овуляторного пика лютеинизирующего гормона). Частота наступления беременности в программах ВРТ у женщин с «тонким» эндометрием составляет 8,5–10,8% [2]. Пациентов нужно информировать о ситуации и предлагать лечение.

Распространенность хронического эндометрита среди женщин с бесплодием достигает 60%. При привычном невынашивании и неудачных попытках ЭКО он встречается у каждой второй пациентки [3]. Клиническими последствиями являются: нарушение имплантации, ранние репродуктивные потери, неудачи в программах ВРТ [4].

Докладчик рассказал об иммунных и структурных изменениях эндометрия при бесплодии, невынашивании и неудачах ЭКО. Иммунные нарушения характеризуются дисбалансом цитокинов – повышением уровня интерлейкина (ИЛ) 1, ИЛ-6, фактора некроза опухоли альфа (ФНО-α), снижением уровня ИЛ-10, трансформирующего фактора роста бета (TGF-β) и интерфероногенеза, изменениями в клеточном иммунитете (снижением активности естественных клеток-киллеров (NK-клеток), фагоцитоза макрофагов, инфильтрацией стромы плазматическими клетками CD138+). Среди структурных нарушений фиброз стромы и склероз базального слоя – повышение уровня TGF-β, матриксных металлопротеиназ, нарушение ангиогенеза – снижение уровня фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) и плотности микрососудов, истончение эндометрия, уменьшение количества пиноподий и экспрессии молекул адгезии. В результате снижается рецептивность эндометрия, что приводит к неудачам имплантации, бесплодию, невынашиванию беременности.

Накоплен большой мировой опыт лечения хронического эндометрита. Он включает этиотропную терапию с применением антибактериальных препаратов (доксциклина,

фторхинолонов, метронидазола). Она направлена на эрадикацию возбудителя. После 1-го курса терапии эрадикаровано в среднем 31,25%, после 2 курсов – 62,5%, после 3 курсов – 81,3% [4]. Однако даже после 3-х курсов в 18,8% происходит персистенция. Патогенетическая терапия включает прием противовоспалительных препаратов, направленных на уменьшение отека и боли и подавление синтеза простагландинов, гормонов – эстрогенов для стимуляции пролиферации, прогестерона – для секреторной трансформации и подготовки к имплантации, а также физиотерапию (лазер, магнитотерапия, электрофорез). Патогенетическая терапия улучшает клиническую картину, но не восстанавливает структуру эндометрия. Еще один метод – терапия, включающая иммуномодуляторы – внутривенные иммуноглобулины, интерфероны, применяемые для коррекции цитокинового профиля, и PDRN-полидезоксирибонуклеотид, стимулирующий ангиогенез через повышение уровня VEGF и активирующий репарацию. Применение репаративной терапии повышает частоту имплантации на 42%, беременности при ЭКО – до 43%, снижает ранние репро-

дуктивные потери на 38%. Все эти методы эффективны, но лучший результат достигается при комплексном подходе, назначении всех трех методов в лечении длительно текущего процесса в эндометрии.

М.А. Шахова дала представление и о подходах к терапии хронического эндометрита в России. Все врачи обязаны следовать клиническим рекомендациям Минздрава РФ «Хронический эндометрит» 2021 г. Они включают как антибактериальную терапию (этиотропная терапия с учетом чувствительности микрофлоры, курс 10–14 дней), так и противовоспалительную и ферментную терапию (с целью потенцирования противовоспалительного эффекта используются системные энзимные препараты вобэнзим и флогэнзим), физиотерапию (электрофорез, магнитотерапию, интерференционные токи) и иммуномодулирующую терапию (препараты интерферона – виферон, кипферон, индукторы интерферона – циклоферон, иммуномодуляторы с репаративным действием) [5].

Эксперт обратила внимание на важность иммуномодулирующей терапии и рассказала о препарате Деринат® (натрия дезоксирибонуклеат) – отечественном иммуномодуляторе с

репаративными свойствами, применяемом в гинекологии более 20 лет. Он включен в схемы лечения хронического эндометрита, послеоперационной реабилитации и подготовки к ЭКО [5].

Опубликовано более 25 клинических исследований препарата Деринат® в гинекологии. Из последних: Антропова Е.Ю., Мазитова М.И. (2017) – «Иммунная и репаративная терапия в комплексном лечении хронического рецидивирующего эндометрита у женщин репродуктивного возраста»; Григорян А.Н. и др. (2019) – «Применение дезоксирибонуклеата натрия в комплексной терапии хронического эндометрита у женщин со сниженной фертильностью»; Ящук А.Г. и др. (2025) – «Дезоксирибонуклеат натрия: помощь при невынашивании у женщин с хроническим эндометритом» [6–8].

Препарат Деринат® имеет долгую историю. Его создатель, Юрий Петрович Вайнберг, посвятил жизнь разработке иммуномодуляторов на основе нуклеиновых кислот. В 1970–1980-е гг. в СССР препарат натрия дезоксирибонуклеата из молок осетровых рыб был включен в армейскую аптечку. В апреле 1986 г. Деринат® массово применялся у пострадавших в Черно-



быльской катастрофе для стимуляции лейкопоэза, снижения инфекционных осложнений. В 1997 г. Русский биографический институт признал препарат «Лекарством года». В 2000 г. компания-производитель препарата Деринат® – ООО «ФармПак» (ранее «Техномедсервис») – стала лауреатом конкурса «Предприятие XXI века», а позже препарат был удостоен благодарности президента РФ и международной премии «Профессия – Жизнь» за достижения в области медицинского производства.

По словам профессора Шаховой, «Деринат® нормализует фагоцитарную активность, способствует выработке противовоспалительных цитокинов, активации естественных киллеров, увеличению выработки собственных интерферонов, усилению антителообразования. Совокупно это оказывает противовоспалительный эффект, усиливает клеточный и гуморальный иммунитет».

Докладчик объяснила молекулярный механизм регенеративного действия лекарственного средства. Деринат® взаимодействует с Toll-подобным рецептором 9 на внешней и внутриклеточной мембране, что приводит к повышению выживаемости и восстановления тканей [9]. В результате повышается продукция факторов роста: VEGF, эпидермального (EGF), фактора роста фибробластов (FGF) и связывающего гепарин EGF-подобного фактора роста (HB-EGF). Эти молекулы усиливают ангиогенез, стимулируют пролиферацию клеток и ускоряют заживление поврежденных тканей. Таким образом, Деринат® может не только модулировать иммунный ответ, но и поддерживать регенеративно-репаративные процессы в зоне повреждения [9]. Особое значение эти эффекты приобретают в программах вспомогательных репродуктивных технологий и при подготовке к вынашиванию беременности. У пациенток с хроническим эндометритом, «тонким» эндометрием, повторными неудачами имплантации и привычным невынашиванием ключевым звеном патогенеза нередко становится не только наличие персистирующего воспаления, но и нарушение рецеп-



М.А. Шахова

тивности эндометрия, ангиогенеза и локальной иммунной регуляции.

М.А. Шахова убеждена, что наиболее обоснованным применением Дерината® представляется у пациенток с хроническим эндометритом, вторичным бесплодием, сниженной фертильностью, «тонким» эндометрием, повторными неудачами ЭКО, нарушением рецептивности эндометрия и привычным невынашиванием беременности. В первую очередь речь идет о женщинах, у которых после стандартной терапии сохраняются признаки воспалительной инфильтрации, недостаточного ангиогенеза, нарушенного кровотока в спиральных артериях и неполного восстановления эндометрия. Именно у таких пациенток препарат может рассматриваться как патогенетически обо-

снованный компонент комплексной прегравидарной подготовки и реабилитации после неудачных репродуктивных попыток.

В частности, Деринат® назначается в рамках подготовки к ЭКО при хроническом эндометрите. Основанием послужило исследование с участием 60 пациенток с хроническим рецидивирующим эндометритом и вторичным бесплодием в анамнезе. Половина женщин (основная группа) получала в дополнение к антибактериальной терапии Деринат® внутримышечно 5 мл через 48 ч № 10, половина (контрольная группа) – только антибактериальную терапию. Через 3 месяца воспалительная инфильтрация в контрольной группе снизилась на 45%, в основной – на 78% [10]. Толщина эндометрия в «окне имплантации» после лечения в контрольной группе составляла $7,1 \pm 0,6$ мм, в основной – $8,9 \pm 0,5$ мм, а частота наступления беременности через 6 мес. достигала 20% и 43% соответственно [10]. Исследователи сделали вывод, что включение препарата Деринат® в комплексную подготовку к ЭКО у пациенток с хроническим эндометритом достоверно снижает воспалительную инфильтрацию, увеличивает толщину эндометрия и повышает частоту наступления беременности в 2,1 раза по сравнению со стандартной терапией [10].

В другом исследовании дезоксирибонуклеат натрия применяли в комплексной терапии хронического эндометрита у женщин со сниженной

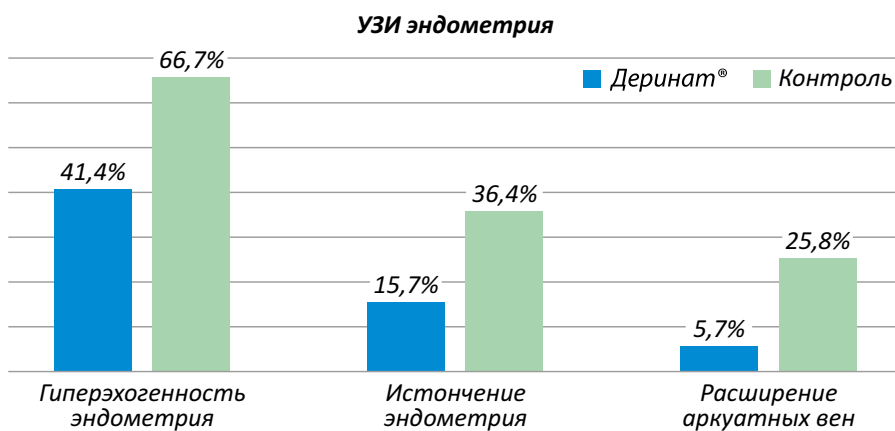


Рис. 1. Динамика течения хронического эндометрита на фоне лечения

фертильностью. 70 пациенток получали Деринат® со стандартной терапией, 66 – только стандартную терапию. Через 3 месяца клинические симптомы – аномальные маточные кровотечения, тазовые боли, патологические бели – достоверно реже встречались в группе комбинированной терапии [7]. Условно-патогенные микроорганизмы сохранялись у 26% в группе получавших Деринат® и 51% в контрольной группе [7]. УЗИ эндометрия показало, что Деринат® усиливает эффективность антибактериальной терапии и улучшает фертильность у пациенток с хроническим эндометритом (рис. 1).

Была доказана эффективность препарата Деринат® при хроническом эндометрите, вторичном бесплодии, невынашивании беременности и неудачах ЭКО в анамнезе. Сравнивались результаты стандартной терапии с добавлением и без добавления иммуномодулятора Деринат®. На 24-й день цикла после лечения у 96% женщин в группе препарата Деринат® отмечена нормализация гистологической структуры эндометрия и цикличности секреторных преобразований – против 68% при стандартной терапии [6]. По морфологическому исследованию в лютеиновую фазу полное восстановление нормальной структуры эндометрия и исчезновение воспалительной инфильтрации наблюдались у 92% пациенток группы препарата Деринат®, при стандартной терапии – у 80% [6].

В исследовании с участием 78 пациенток репродуктивного возраста (18–45 лет) с морфологически подтвержденным диагнозом хронического эндометрита (атрофическая форма) и привычным невынашиванием беременности (≥ 2 самопроизвольных выкидышей до 22 недель гестации в анамнезе) Деринат® также показал положительное влияние на эндометрий [8]. Толщина эндометрия у пациенток не превышала 8 мм в «окне имплантации». На момент включения у них был нарушен кровоток в спиральных артериях, острые воспалительные заболевания органов малого таза и тяжелая экстрагенитальная патология отсутствовали. 40 больных получили к стандартной терапии хронического

эндометрита 10 инъекций препарата Деринат®, 38 – только стандартную терапию. В исследовании было изучено морфологическое состояние эндометрия. Было показано, что Деринат® достоверно улучшает ангиогенез, что обеспечивает полноценное кровоснабжение эндометрия, уменьшает фиброз, возвращая нормальную структуру стромы, восстанавливает кровоток в спиральных артериях и увеличивает толщину эндометрия до значений, достаточных для имплантации [8].

Были изучены репродуктивные исходы у пациенток с привычным невынашиванием после курса с добавлением препарата Деринат®. Он повышал частоту наступления беременности в 2,1 раза (46,9% против 22,5%) по сравнению со стандартной терапией, снижал риск ранних потерь беременности в 4 раза (15,8% против 66,7%) среди пациенток, у которых наступила беременность [8].

Показаниями к применению препарата Деринат® (раствор 15 мг/мл) в гинекологии являются: воспалительные заболевания органов малого таза (эндометрит, сальпингоофорит); инфекции, передаваемые половым путем (хламидиоз, микоплазмоз, уреоплазмоз) в составе комплексной терапии; восстановление слизистой после деструкции шейки матки (диатермо-, лазеро-, криодеструкция, радиоволновая хирургия); оперативные гинекологические вмешательства (гистероскопия, выскабливание, аборт) – реабилитация, профилактика синехий; цервициты, бактериальные вагинозы.

В прегравидарной подготовке, программах ЭКО прямое показание для назначения препарата Деринат® – хронический эндометрит. Также он назначается при бесплодии на фоне хронических инфекций, в рамках подготовки эндометрия к имплантации для улучшения рецептивности и увеличения толщины эндометрия.

Суточная доза препарата Деринат® – 5 мл, вводится внутримышечно каждые 24–48 часов, курс – 10 инъекций, но по данным клинических исследований возможна корректировка длительности курса в зависимости от тяжести заболевания.

ИСТОЧНИКИ ИНФОРМАЦИИ

1. Савельева Г.М., Сухих Г.Т., Серов В.Н., Радзинский В.Е., Манухин И.Б. Гинекология: национальное руководство. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2022.
2. Cicinelli E., Ballini A., Marinaccio M., Poliseo A., Coscia M.F., Monno R., De Vito D. Microbiological findings in endometrial specimen: our experience. Arch Gynecol Obstet. 2012;285(5):1325–1329.
3. Robertson S.A., Moldenhauer L.M., Green E.S., Care A.S., Hull M.L. Immune determinants of endometrial receptivity: a biological perspective. Fertil Steril. 2022;117(6):1107–1120.
4. Cicinelli E., Matteo M., Tinelli R., Lepera A., Alfonso R., Indraccolo U., Marrocchella S., Greco P., Resta L. Prevalence of chronic endometritis in repeated unexplained implantation failure and the IVF success rate after antibiotic therapy. Hum Reprod. 2015;30(2):323–330.
5. Клинические рекомендации Минздрава России «Хронический эндометрит», 2021.
6. Антропова Е.Ю., Мазитова М.И. Иммунная и репаративная терапия в комплексном лечении хронического рецидивирующего эндометрита у женщин репродуктивного возраста. Медицинский вестник Башкортостана. 2017;12(1):24–28.
7. Григорян А.Н., Кузнецова И.В., Землина Н.С., Сизова Н.М. Применение дезоксирибонуклеата натрия в комплексной терапии хронического эндометрита у женщин со сниженной фертильностью. Медицинский алфавит. Серия «Современная гинекология». 2019;1(376):70–74.
8. Ящук А.Г., Муртазина Г.Х., Насырова С.Ф. Дезоксирибонуклеат натрия: помощь при невынашивании у женщин с хроническим эндометритом. Фармакология & Фармакотерапия. 2025;4:24–30.
9. Филатов О.Ю., Назаров В.А. Образовательные рецепторы врожденного иммунитета и их роль в иммунотерапии (обзор). Патогенез. 2020;18(4):4–15.
10. Косых Е.В., Коротких И.Н., Филин А.А. Оценка эффективности лечения хронического эндометрита у пациенток при подготовке к вспомогательным репродуктивным технологиям. Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: Естественные и технические науки. 2020;5:167–172.



ПОВЫШЕНИЕ ГОТОВНОСТИ ЭНДОМЕТРИЯ К ИМПЛАНТАЦИИ



НЕГОТОВНОСТЬ ЭНДОМЕТРИЯ

В ФИЗИОЛОГИЧЕСКОМ
ЦИКЛЕ ПРИ СОХРАННОЙ
ОВУЛЯЦИИ



СНИЖЕННАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ГОРМОНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ

ИЗ-ЗА НАРУШЕННОЙ
СТРУКТУРЫ
ЭНДОМЕТРИЯ



ПОТЕРИ ПРИ ЭКО:

НЕСОСТОЯТЕЛЬНОСТЬ
ЭНДОМЕТРИЯ В «ОКНО
ИМПЛАНТАЦИИ»



ОСЛОЖНЕНИЕ РЕПРОДУКТИВНОГО КРИЗИСА

ХРОНИЧЕСКИМ
ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМ
ПРОЦЕССОМ



РАННИЕ ПОТЕРИ

В СВЯЗИ С НАРУШЕНИЕМ
ПИТАНИЯ ЭМбриОНА



НЕСПОСОБНОСТЬ НОРМАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ И ИМПЛАНТАЦИИ ЭМбриОНА

ИЗ-ЗА ИММУННОГО
ДИСБАЛАНСА



РЕШЕНИЕ

ИНДУЦИРОВАННАЯ РЕГЕНЕРАЦИЯ ЭНДОМЕТРИЯ
ОБЕСПЕЧИВАЕТ ГОТОВНОСТЬ МАТКИ К ПРИНЯТИЮ
И ВЫНАШИВАНИЮ КАК ПРИ ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЙ
БЕРЕМЕННОСТИ ТАК И ПРИ ЭКО.

www.derinat.ru