

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

(19) **RU** **2 635 518** ⁽¹¹⁾ ⁽¹³⁾ **C2**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(51) МПК

[A61K 38/10 \(2006.01\)](#)[A61P 15/00 \(2006.01\)](#)[A61P 37/04 \(2006.01\)](#)

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

Статус: нет данных

(21)(22) Заявка: [2016115010](#), 18.04.2016(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
18.04.2016

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 18.04.2016

(43) Дата публикации заявки: 23.10.2017 Бюл. №
[30](#)(45) Опубликовано: [13.11.2017](#) Бюл. № [32](#)(56) Список документов, цитированных в отчете о
поиске: RU 2493863 C1, 27.09.2013. RU
2223798 C1, 20.02.2004. UA 85725 U,
25.11.2013. КОНОПЛЯ А.А. и др. Клинико-
иммунологическая эффективность
включения гепона и цитофлавина в
комплексное лечение хронического
эндометрита. Современные проблемы
науки и образования, 2015, N 4, с.484 -
реферат.

Адрес для переписки:

153012, г. Иваново, пр. Шереметевский, 8,
ГБОУ ВПО "Ивановская государственная
медицинская академия" Министерства
здравоохранения Российской Федерации

(72) Автор(ы):

Овчарук Элисса Алексеевна (RU),
Лапочкина Нина Павловна (RU)

(73) Патентообладатель(и):

государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего
профессионального образования
"Ивановская государственная
медицинская академия" Министерства
здравоохранения Российской Федерации
(RU)

(54) Способ лечения хронического эндометрита с аутоиммунными нарушениями эндометрия

(57) Реферат:

Изобретение относится к медицине, а именно к гинекологии, и может быть использовано для лечения хронического эндометрита с аутоиммунными нарушениями эндометрия. Для этого в качестве патогенетического лечения хронического аутоиммунного эндометрита с 5 дня менструального цикла назначается стерильный и подогретый до температуры тела 36,6-37°C 0,02%-ный раствор гепона (2,0 мл) внутриматочно 1 раз в сутки в течение 10 дней. Изобретение обеспечивает купирование воспалительного процесса, восстановление чувствительности эндометрия к собственным гормонам и восстановление секреторной активности glandulocytov эндометрия. 1 пр.

Изобретение относится к медицине, а именно к акушерству и гинекологии, репродуктологии, иммунологии, и может быть использовано для лечения больных с хроническим эндометритом с аутоиммунными нарушениями при бесплодии.

Ввиду недостаточной эффективности проводимого лечения хронического эндометрита предложено иммуногистохимическое исследование эндометрия, что позволило выделить хронический эндометрит с аутоиммунными нарушениями и без них (Самойлов М.В., Бессмертная В.С., Серебренникова К.Г., Мишнев О.Д. Эндометриальное «окно имплантации» при бесплодии // Архив патологии. 2011. - №3. - С. 13-18).

Поэтому одним из обязательных методов обследования у пациенток с хроническим эндометритом, страдающих бесплодием, является иммуногистохимическое исследование эндометрия в среднюю стадию фазы пролиферации, которое позволяет определить характер воспалительного процесса (наличие локальных аутоиммунных нарушений) и чувствительность эндометрия к гормональной регуляции (Михнина Е.А. Морфофункциональное состояние эндометрия у женщин с бесплодием и невынашиванием беременности. Автореферат. Санкт-Петербург. 2009; Михнина Е.А., Эллиниди В.Н., Калинина Н.М., Давыдова Н.И. Способ диагностики хронического эндометрита и характера воспаления (патент РФ №2236013)).

В ходе проведения патентно-информационных исследований сообщений по теме «Иммуномодулятор гепон в лечении хронического эндометрита» подобных способов лечения не найдено.

По данным литературы известные способы лечения хронического эндометрита включают назначение антибактериальных, противовирусных препаратов, энзимов, иммуномодуляторов, метаболитов, физиотерапевтическое воздействие с введением парентерально, энтерально и внутриматочно.

Известен способ лечения хронического эндометрита, включающий введение лечебного препарата и последующее воздействие на низ живота низкоинтенсивным инфракрасным импульсным лазерным излучением с длиной волны 0,89 мкм, мощностью в импульсе 5 Вт, в течение 10 мин ежедневно, при курсе лечения 10 процедур.

В качестве лечебного препарата используют поливалентный комплексный пиобактериофаг, который вводят внутриматочно в количестве 4,0-7,0 мл, через день, при курсе лечения 5 процедур, воздействие низкоинтенсивным инфракрасным импульсным лазерным излучением осуществляют частотой 80 Гц, воздействуя данным излучением дополнительно и на проекцию кубитальных сосудов и яремную вырезку ежедневно в течение 2-3 мин, при курсе лечения 10 процедур (патент на изобретение №2493863. Авторы: Мотовилова Т.М., Качалина Т.С.).

Недостатком этого способа лечения является то, что препарат не попадает в полость малого таза, что является неэффективным для лечения хронического эндометрита с аутоиммунными нарушениями.

Известен способ лечения хронического эндометрита с применением аспирационно-промывного дренирования полости матки, где в качестве диализирующего раствора используют димексид, лидазу, настойку календулы, раствор новокаина, димедрол (Сметник В.П., Тумилович Л.Г. Неоперативная гинекология. Руководство для врачей. - М.: Медицинское информационное агентство, 1998. - 592 с.).

Недостатком этого способа лечения является то, что основным составляющим данного раствора, оказывающим saniрующее действие на слизистую полости матки, является димексид или диоксидин, которые могут вызывать ряд побочных действий. Димексид вызывает тошноту, рвоту, бронхоспазм, противопоказан при нарушении антиоксидической функции печени, выделительной функции почек, стенокардии, может усиливать токсичность некоторых лекарств. Диоксидин дает головную боль, озноб, повышение температуры, диспепсические явления, подергивания мышц (Машковский М.Д. Лекарственные средства: в 2-х томах. Т. 2. - М.: Медицина, 1990; «Справочник Видаль». Лекарственные препараты в России: Справочник. М.: АстраФармСервис, 2015).

Также известен способ улучшения состояния эндометрия, позволяющий повысить частоту наступления беременностей после экстракорпорального оплодотворения, а также позволяющий снизить риск невынашивания беременности, исключить или значительно уменьшить клинические проявления хронического эндометрита и заключающийся в проведении локальной электроимпульсной терапии (RU 2223798). Недостатком способа является его ограниченность: он не может быть использован у женщин с миомой матки и эндометриозом, в том числе после хирургического лечения, при фиброзно-кистозной мастопатии и гиперпластических процессах эндометрия в анамнезе, а также при острых и подострых воспалительных процессах органов малого таза.

Как видно из приведенных примеров, известные способы лечения имеют ряд недостатков - низкая эффективность, длительность процессов восстановления эндометрия, большое число рецидивов, индивидуальная непереносимость и др.

Таким образом, в настоящее время сохраняется потребность в разработке эффективного способа лечения нарушений репродуктивной функции, вызванных хроническим эндометритом с аутоиммунными нарушениями.

Основной недостаток внутриматочных способов лечения хронического эндометрита - введение общего количества лекарственного вещества в объеме до 10,0 мл в течение 10 дней и поступление его через маточные трубы в брюшную полость, осложненное возникновением болевого шока, аллергической реакции, провоцирование аутоиммунного воспаления в эндометрии и слизистой маточных труб. Также болезненность процедуры может быть обусловлена непроходимостью маточных труб с образованием гидросальпинкса.

Гепон является иммуномодулирующим препаратом, вызывает индукцию α - и β -интерферонов, мобилизует и активирует макрофаги, ограничивает выработку цитокинов воспаления (интерлейкины 1, 6, 8 и фактор некроза опухоли), стимулирует продукцию антител к различным антигенам инфекционной природы, подавляет репликацию вирусов, повышает резистентность организма в отношении инфекций, вызванных вирусами, бактериями или грибами, при применении гепона отмечается увеличение содержания Т-хелперов ($CD4^+$), повышается функциональная активность нейтрофилов и Т-супрессоров ($CD8^+$) клеток, являющихся ключевыми звеньями защиты организма от бактерий, вирусов и грибов, усиливается выработка антител к антигенам возбудителей оппортунистических инфекций. Гепон эффективен при лечении рецидивирующих инфекций слизистых оболочек при местном применении, оказывает иммуномодулирующее и противовоспалительное действие.

Согласно инструкции показанием для применения гепона является: инфекция слизистых оболочек и кожи, кандидозный вульвовагинит, уретрит и цервицит, а также для лечения дисбактериоза кишечника и синдрома раздраженного кишечника в виде монотерапии и в сочетании с антибактериальными препаратами, как местно, так и внутримышечно (Машковский М.Д. Лекарственные средства: в 2-х томах. Т. 2. - М.: Медицина, 1990; «Справочник Видаль». Лекарственные препараты в России: Справочник. М.: АстраФармСервис, 2015).

Технический результат предлагаемого способа лечения хронического эндометрита с аутоиммунными нарушениями в эндометрии заключается в том, что в качестве патогенетического лечения с 5-6 дня менструального цикла (фолликулярная фаза) назначается стерильный и подогретый до температуры тела $36,6-37^{\circ}\text{C}$ 0,02%-ный раствор гепона (2,0 мл), предварительно стерильный лиофилизированный порошок белого цвета растворяли в 2,0 мл 0,85% стерильного физиологического раствора (Sol. Natrii chloridi), без травматизации цервикального канала, с помощью полимерного проводника (полиэтиленовый стерильный подключичный катетер диаметром 1,0 мм) вводили в полость матки 1 раз в сутки ежедневно в течение 10 дней. Объем вводимого раствора в количестве не более 2,0 мл обеспечивает заполнение полости матки и исключает попадание раствора в маточные трубы.

Применение иммуномодулятора гепона не вызывает никаких побочных эффектов.

Применение гепона обусловлено его действием на звенья патогенеза хронического эндометрита с аутоиммунными нарушениями в эндометрии.

Крайне важно также, что применение 2,0 мл 0,02%-ного раствора гепона, при латентном течении аутоиммунного хронического эндометрита, обеспечивает снятие симптомов воспаления слизистой, способствует восстановлению иммунологического равновесия в слизистой полости матки, чувствительности эндометрия к собственным гормонам, его циклическую трансформацию, секреторную активность glanduloцитов, а также толерантность механизмов адаптации эндометрия к плодному яйцу, что принципиально необходимо для полноценной имплантации.

Нами проведено лечение женщин репродуктивного возраста с хроническим эндометритом и аутоиммунными нарушениями в эндометрии, обратившихся по поводу бесплодия. У данной категории женщин был отягощенный акушерско-гинекологический анамнез, ультразвуковые признаки хронического эндометрита, снижена секреция белка фертильности при нормогонадотропной функции яичников. Морфологическим и иммуногистохимическим исследованиями было подтверждено наличие воспалительного процесса в эндометрии с аутоиммунными нарушениями. После лечения всем пациенткам повторно проведены исследования эндометрия.

Клинический пример

Пациентка А., 39 лет, обратилась к врачу гинекологу-репродуктологу по поводу первичного бесплодия. Из анамнеза: начало половой жизни с 15 лет, находится во

втором зарегистрированном браке, 9 половых партнеров. Менархе с 16 лет, установились сразу, по 5 дней через 28, умеренные, безболезненные. В течение 4 лет отмечает нарушение менструального цикла, скудные менструальные кровотечения по 3 дня, болезненные. В течение 14 лет неоднократно проводилось лечение бактериального вагиноза, хронического цервицита, кольпита, вызванных условно-патогенной микрофлорой (*Streptococcus viridians*, *Streptococcus agalactiae*), инфекций, передающихся половым путем (*Mycoplasma genitalium*, *Ureaplasma urealyticum*, *Trichomonas vaginalis*, *Gardnerella vaginalis*). По поводу гиперплазии эндометрия дважды выполняли гистероскопию с раздельным диагностическим выскабливанием полости матки, гистеросальпингография для контроля проходимости маточных труб проводилась. Результаты гормонов крови - ФСГ, ЛГ, E₂, пролактин, тестостерон на 2-6 дни менструального цикла (МЦ), прогестерон на 20-22 дни МЦ, соответствовали референтным значениям. Женщине были проведены 2 процедуры экстракорпорального оплодотворения без эффекта.

По результатам ультразвукового исследования в секреторную фазу менструального цикла эндометрий не соответствовал дню менструального цикла, срединное М-эхо 7 мм (при норме 9-12 мм) с наличием гиперэхогенных линейных включений по периферии, в яичниках овариальный резерв сохранен, на 11-14 дни МЦ визуализировался доминантный фолликул диаметром 19 мм. На 2 день МЦ в плазме менструальной крови количество гликоделина (A2МГФ) соответствовало 9500 нг/мл при норме 16000-64000 нг/мл. На 8 день МЦ выполнена аспирационная биопсия с ИГХ исследованием эндометрия, по данным которой выявлено повышенное количество иммунокомпетентных клеток CD56+, CD16+, CD138+, HLA-DR(II)+, соответствующее аутоиммунному хроническому эндометриту. Для оценки рецептивности эндометрия к собственным гормонам в период «окна имплантации» на 20 день МЦ выполнена аспирационная биопсия с ИГХ исследованием эндометрия, по данным которой выявлено снижение экспрессии рецепторов эстрогенов и прогестерона в эпителии и строме эндометрия.

Таким образом, в результате обследования пациентки диагностирован аутоиммунный хронический эндометрит со снижением экспрессии рецепторов железистого и стромального компонентов эндометрия к стероидным гормонам и секреторной активности glanduloцитов.

Больной проведено лечение с использованием локального воздействия на ткань эндометрия путем внутриматочного введения иммуномодулятора гепона. С 5 дня менструального цикла в течение 10 дней внутриматочно вводили 2,0 мл 0,02%-ного раствора гепона. Через 1 месяц после лечения выполнено ультразвуковое исследование эндометрия в секреторную фазу менструального цикла М-эхо 10 мм соответствовал дню цикла. При проведении контрольной аспирационной биопсии на 8 день МЦ с ИГХ исследованием эндометрия, иммунокомпетентных клеток до 10 в поле зрения (CD16+, CD56+, HLA-DR(II)+ менее 10 в поле зрения, плазматические клетки CD138+ отсутствовали). При оценке секреторной функции эндометрия количество гликоделина (A2МГФ) в плазме менструальной крови на 2 день МЦ соответствовало 18500 нг/мл. Результаты экспрессии рецепторов эстрогенов и прогестерона в строме и эпителии эндометрия на 20 день МЦ, полученные ИГХИ, соответствовали референтным значениям.

Таким образом, в результате проведенного лечения купирован воспалительный процесс в эндометрии и восстановлена рецептивность и секреторная активность эндометрия.

Через 2 месяца после лечения пациентке выполнено экстракорпоральное оплодотворение и перенос эмбриона в полость матки. В результате преждевременных родов в 34 недели беременности родился живой мальчик с оценкой по шкале Апгар 7-8 баллов и массой тела 2600 г.

Наш опыт демонстрирует, что метод введения иммуномодулятора гепона в полость матки нормализует равновесие иммунокомпетентных клеток, возобновляет полноценную экспрессию рецепторов к собственным гормонам, восстанавливает секреторную функцию glanduloцитов в эндометрии.

Формула изобретения

Способ лечения хронического эндометрита с аутоиммунными нарушениями эндометрия, отличающийся тем, что в качестве патогенетического лечения хронического аутоиммунного эндометрита с 5 дня менструального цикла назначается стерильный и подогретый до температуры тела 36,6-37°C 0,02% 2,0 мл раствора гепона внутриматочно 1 раз в сутки в течение 10 дней.

