

УДК. 615.37:837.3-618.11.3

DOI: 10.14427/jipai.2016.1.64

Новые направления в диагностике и лечении эндометрита

Ж.А. Каграманова¹, В.В. Малиновская², Е.Н. Выжлова², П.Е. Ланщак ова¹¹ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, Москва, Россия²ФГБУ «ФНИЦ ЭМ имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, Москва, Россия

New directions in the diagnosis and treatment of endometritis

J.A. Kagramanova¹, V.V. Malinovskaya², E.N. Vyzhlova², P.E. Lanshchakova¹¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia, 119991, Moscow, Russian Federation²FPSU N.F. Gamaleiy CRC of epidemiology and microbiology, Honoured scientist of Russia

Аннотация

Цель: Разработка комплексной диагностики и оценка клинической эффективности патогенетической терапии острого и хронического эндометрита.

Методы: Проведена комплексная клинико-инструментальная и иммунологическая оценка интерферонового, иммунного статуса и цитокинов в сыворотке крови и в аспирате эндометрия до и после комплексной терапии.

Результаты: При остром эндометрите в аспирате эндометрия отмечены высокие уровни провоспалительных цитокинов с преобладанием IL1 β и IL6, что свидетельствует о тяжести течения и прогнозирует исход заболевания. Уровни провоспалительных цитокинов в аспирате из полости матки повышены в 5–8 раз, по сравнению с сывороткой крови (в 3–5 раз), что подтверждает более выраженную локальную воспалительную реакцию и обосновывает местную иммунокоррекцию.

При хроническом эндометрите выявлено снижение резервных возможностей иммунокомпетентных клеток при индукции лейкоцитов *in vitro*.

Выводы: Подтверждена необходимость коррекции всех звеньев иммунной системы. Для определения степени распространения воспалительного процесса и выбора тактики локальной иммунотерапии при остром эндометрите на фоне самопроизвольного выкидыша или неразвивающейся беременности, удаление фрагментов хориальной или плацентарной ткани эффективно проводить под контролем гистероскопии, с оценкой продукции цитокинов (IL-1 β , TNF- α , IL-6, IL-8, IL-1RA, IL-4, IL-10) в эндометрии и морфологическим заключением. Разработана тактика иммунореабилитации с использованием препарата рекомбинантного интерферона- α 2b у больных эндометритом.

Ключевые слова

Воспалительные заболевания матки, рекомбинантный интерферон- α 2b, иммунный статус, иммунореабилитация.

Summary

Objective: to develop a comprehensive diagnosis and evaluation of the clinical efficacy of pathogenetic therapy of acute and chronic endometritis.

Methods: patients underwent complex clinical and instrumental and immunological assessment of the interferon, immune status and cytokines in the serum and in the aspirate of the endometrium before and after complex therapy.

Results: in acute endometritis in the endometrium aspirate marked by high levels of proinflammatory cytokines with a predominance of IL1 β and IL6, indicating the severity and predicts the outcome of the disease. The levels of proinflammatory cytokines in the aspirate from the uterine cavity increased 5-8 times compared with the serum (in 3-5 times), which confirms the more pronounced local inflammatory response, and supports local immunocorrection. In chronic endometritis showed a reduction in reserve capacity of the immune cells in the induction of leukocytes *in vitro*.

Conclusions: Confirmed the need for correction of all parts of the immune system. To determine the spread of the inflammatory process and choice of tactics of local immunotherapy in acute endometritis on the background of spontaneous abortion or non-developing pregnancy, removal of fragments of chorionic or placental tissue effectively under the control of hysteroscopy, assessment of cytokine production (IL-1 β , TNF- α , IL-6, IL-8, IL-1RA, IL-4, IL-10) in the endometrium and morphological diagnosis. Tactics immunorehabilitation using a preparation of recombinant interferon- α 2b in patients with endometritis.

Keywords

Endometritis, recombinant interferon - α 2b, immune status, immunorehabilitation.

Новый взгляд на проблему эндометрита имеет социальное значение в связи с широким применением вспомогательных репродуктивных технологий с целью восстановления репродуктивной функции женщин [1,2,3,4]. В регуляции репродуктивной системы огромная роль принадлежит как нервной, эндокринной, так и иммунной системе. В клетках ЦНС образуются ИФН, IL, TNF- α . **Альфа - адренорецепторы стимулируют TNF- α . Низкие концентрации гормонов, активируют иммунную систему.** Эстрадиол и эстрон усиливают функцию фагоцитов. В больших дозах фоллитропин, пролактин, лютропин подавляют иммунные реакции. Не только иммунная система регулирует репродуктивную функцию женщины, но и детородная функция влияет на лимфоидные ткани. Для роста и восстановления эндометрия необходимо образование сосудов, а нарушение этого процесса приводит к меноррагии и развитию эндометриоза [5].

Физиологическое увеличение популяций CD4+Tx клеток выявляется в губчатом слое, CD8+ цитотоксические лимфоциты в железистом эпителии и компактном слое, достигая максимума к концу лютеиновой фазы. После овуляции содержание Т-лимфоцитов значительно ниже на начальной и средней стадиях формирования желтого тела, достигая максимума на этапе его деградации [6].

В стадии менструации в эндометрии наблюдается максимальное количество лейкоцитов, макрофагов, которые отсутствуют или их мало в стадии пролиферации. Лимфоидные агрегаты (CD8+/CD4-), содержащие Т- и В - клетки увеличиваются в размере в стадии овуляции и секреции. Во время менопаузы (CD8+/CD4-) лимфоидные агрегаты отсутствуют, что указывает на зависимость их развития от гормональных влияний [7].

Материалы и методы

Для определения эффективности патогенетической терапии, обследовано и проведено лечение 35 женщин с острым эндометритом и 30 хроническим, которые получали антибактериальную и иммунотерапию, 22 женщины без иммунотерапии, составили группу сравнения. В контрольную группу включено 11 здоровых женщин. Больные в возрасте от 17 до 38 лет, средний возраст 26,4 \pm 0,23 лет.

Острый эндометрит после искусственного аборта выявлен у 27,6% женщин, обусловленный индуцированным и самопроизвольным выкидышем у 14,8%, малыми оперативными

вмешательствами на матке на фоне нарушения менструальной функции 25,5%, сопутствующей инфекции у 31,9% [8].

Клинические симптомы у больных острым эндометритом отмечены: боли внизу живота, иррадиирующие в поясницу, паховую область, тянущие, ноющие, различной интенсивности. Гипертермия до 38 $^{\circ}$ C, выделения из половых путей (серозно-гнойные, гнойные, сукровичные). Отмечен лейкоцитоз крови, сдвиг лейкоцитарной формулы влево, ускорение СОЭ. По характеру клинического течения острый эндометрит на фоне инфекций и отдельного диагностического выскабливания эндоцервикса и эндометрия у каждой шестой пациентки протекал с более выраженной клинической симптоматикой, чем на фоне искусственного аборта или индуцированного выкидыша. Болезненность при пальпации и увеличение матки в размерах (от 5 до 8 недель) отмечена у всех женщин с острым эндометритом. Кровянистые выделения были у каждой третьей женщины с острым эндометритом после искусственного аборта на фоне остатков хориальной или плацентарной ткани. Нейроциркуляторная дистония в анамнезе зарегистрирована у 50% женщин. Начало развития эндометрита у 25% женщин соответствовало поздней фолликулиновой фазе, у 17% - стадии овуляции и у 57% - поздней лютеиновой фазе.

При остром эндометрите инфекционной этиологии у больных была зарегистрирована гипертермия - как реакция иммунной системы, боли внизу живота, что является проявлением нервной системы. При остром эндометрите на фоне аборта, выкидыша основным симптомом выявлено кровотечение - как проявление реакции эндокринной системы, стертое течение которого осуществляется за счет иммуносупрессивного влияния повышенного уровня прогестерона на лимфоциты, угнетения клетками децидуальной оболочки продукции IL8, участвующего в формировании воспалительного ответа.

Методы исследования:

Диагностику сексуально трансмиссивных и других внутриклеточных инфекций проводили методами полимеразной цепной реакции ПЦР, иммунофлюоресцентным и серологическим методом ИФА по определению уровня титров видоспецифических антител IgG, IgA, IgM в сыворотке крови в острой фазе воспаления и после терапии. *Иммунологические методы исследования* включали определение продукции цитокинов, интерферонов, иммунный интерфероновый

статус (по методу Григорян С.С. и соавт.,1995), в острой фазе воспаления и после иммунотерапии. Цитокины в аспирате из полости матки (TNF- α , IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-8, IL-4, ИФН- γ) определяли методом ИФА.

Результаты и обсуждение

При морфологическом исследовании эндометрия были обнаружены воспалительные инфильтраты, состоящие из плазматических клеток и лимфоидных элементов преимущественно, а также небольшого числа лейкоцитов и гистиоцитов. Морфологический анализ эндометрия у 17,1% женщин выявил следующие особенности: эндометрий пролиферативного типа с очаговой лимфоцитарной инфильтрацией, фибропластическими превращениями клеток стромы. У 2 женщин с эндометритом, после индуцированного позднего выкидыша (20–21 нед.) по поводу антенатальной гибели плода морфологически выявлен в пуповине отек, в оболочках гнойно-некротический мембранит, в плаценте незрелые опорные ворсины. Ворсинки хориона в состоянии некробиоза, гравидарный эндометрий с явлениями децидуального эндометрита.

Ультразвуковая диагностика органов малого таза позволила выявить наличие участков перифокального воспалительного отека вокруг эндометрия и расширение полости матки с наличием в ней небольших гипоехогенных включений, что характерно для *острого* эндометрита. Выявленные признаки проявляются в виде эхонегативной зоны, соответствующей воспалительному инфильтрату с перифокальным отеком, эхопозитивная зона различной плотности представлена сгустками крови в полости матки, а также расширением полости матки (рис.1).

Хронический эндометрит после искусственного аборта на фоне остатков плацентарной или хориальной ткани подтвержден морфологически: распадающаяся децидуальная ткань с явлениями децидуального эндометрита. Плацентарный полип, эндометрий пролиферативного типа с лимфоидной инфильтрацией клеток.

Проведенные нами исследования показали, что у женщин с хроническим эндометритом эхоструктура матки была неоднородной, полость расширена, эндометрий неравномерно утолщен, миометрий неоднородной эхоструктуры. Отмечено изменение эхоструктуры эндометрия, наличие участков повышенной и пониженной эхогенности срединной структуры (М-эхо) тела матки, появление гиперэхогенных структур в базальном слое эндометрия. Общие размеры матки у каждой второй женщины увеличены до 5–6 недель, у остальных тело матки не увеличено. Характерным эхографическим признаком у больных хроническим эндометритом считали изменение эхоструктуры эндометрия, что характеризовало в зоне срединного М-эха участки повышенной эхогенности различной величины и формы. Внутри участков видны отдельные зоны неправильной формы и пониженной эхогенности. В базальном слое эндометрия у больных хроническим эндометритом видны четкие гиперэхогенные образования диаметром до 0,1–0,2 см, представляющие собой очаги фиброза, кальциноза, а также наблюдали расширение полости матки до 0,3–0,7 см за счет жидкостного содержимого.

У каждой пятой женщины с хроническим эндометритом нарушения гемодинамики выявлены в сосудах матки и в сосудистом бассейне малого таза. На фоне длительного использования ВМК

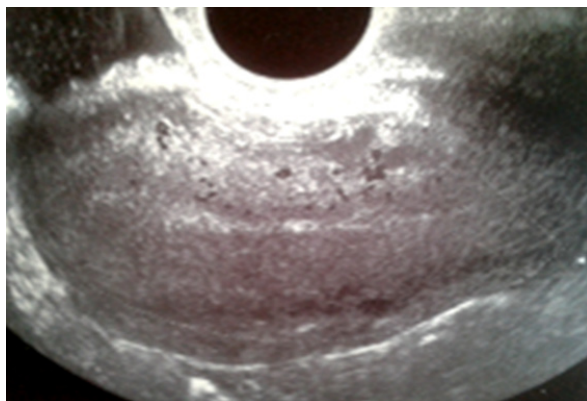


Рис. 1. Допплерограмма сосудов матки при остром децидуальном эндометрите

отмечена эхографическая несимметричность васкуляризации миометрия, снижение конечной диастолической скорости в маточных артериях; повышение углонезависимых индексов кривых скоростей кровотока на всех уровнях сосудистого дерева матки.

При осложненной форме эндомиометрита гистологически выявлены очаговые инфильтраты лимфоидных элементов и плазматических клеток, полиморфно-ядерных лейкоцитов в просвете маточных желез и гистиоцитов, а также вокруг желез и кровеносных сосудов. В базальных и глубоких отделах функционального слоя эндометрия, очаговый фиброз стромы. Склероз спиральных артерий поверхностных слоев эндометрия. В строме небольшое количество сосудов, капилляры артериального типа были сужены за счет пролиферации эндотелиальных элементов и склероза. В просветах отдельных сосудов слущенный эпителий, как следствие фибриноидного набухания сосудистой стенки, помимо воспалительного стромального инфильтрата с преобладанием лимфоцитов. Хронический эндометрит также сопровождал поверхностный отек, увеличение плотности стромы, очаговые кровоизлияния, (таблица 1).

При видеогистероскопии у больных эндометритом на фоне плацентарного полипа в полости матки видно плотное образование бледно-желтого цвета с участками кровоизлияний; слизистая тела матки гиперемирована, сгустки крови отсутствуют или определяются в незначительном количестве. У больных хроническим эндометритом слизистая полости матки ярко-красного

цвета, с участками гипертрофированной, отечной слизистой оболочки матки, на фоне общей гиперемии протоки желёз белесоватого цвета. При эндометрите на фоне остатков плацентарной ткани, фрагмент плаценты определяли в виде образования желтобагрового цвета, на фоне участков гиперемии слизистой матки, с большим количеством кровяных сгустков в полости матки.

При обследовании серологическим методом выявлено повышение показателей титра антител к внутриклеточным инфекциям у женщин с хроническим эндометритом. Спектр вирусных ассоциаций с титрами видоспецифических антител у больных хроническим эндометритом представлен в таблице 2.

Высокие титры видоспецифических иммуноглобулинов IgG к HSV и умеренные титры IgG к CMV выявлены у 62,5% больных хроническим эндометритом в стадии обострения, что свидетельствовало не только о положительной диагностике вирусных инфекций, а об их активной фазе. Повышенные уровни видоспецифических титров антител IgG к HSV трактовали как активную фазу или рецидив герпесвирусной инфекции, что являлось показанием к проведению противовирусной терапии.

У 28,7% женщин с острым и хроническим эндометритом выявлена бактериальная инфекция.

При иммунологическом обследовании в острой стадии эндометрита у 40,4% больных в секреторной фазе обнаружено снижение активности клеточного звена иммунитета, по сравнению со здоровыми женщинами, у которых физиологически происходит активация иммунокомпетент-

Таблица 1. Морфологический анализ эндометрита

Диагноз, стадия заболевания	Морфологическая характеристика эндометрия	% больных
Острый эндометрит инфекционного генеза	Эндометрий секреторного типа с диффузной лейкоцитарной инфильтрацией, с участками деструкции	32% при бактериальной инфекции
Эндометрит после индуцированного позднего выкидыша	Гравидарный эндометрий с явлениями децидуального эндометрита. В пуповине отек, в оболочках гнойно-некротический мембранит, в плаценте незрелые опорные ворсинки. Ворсинки хориона в состоянии некробиоза.	15%
Эндометрит после искусственного аборта на фоне остатков плацентарной или хориальной ткани	Распадающийся гравидарный эндометрий с явлениями децидуального эндометрита, фрагменты плацентарного полипа	28%
Эндометрит хронический на фоне ВМК.	Эндометрий секреторного типа с очаговой лимфо-плазматической инфильтрацией, лимфоидными фолликулами, фиброзом стромы.	37% при вирусной инфекции

Таблица 2. Спектр вирусных ассоциаций с титрами видоспецифических антител у больных хроническим эндометритом.

Наименование видоспецифических иммуноглобулинов к вирусам (титры антител)	Вирусные ассоциации (титры антител)	Число больных хроническим эндометритом с ассоциациями вирусов (%)
IgG к ВПГ +14,2	IgG CMV +6,5	2(5)
IgG к ВПГ +13,2	IgG CMV +6,4	4(10)
IgG к ВПГ +13,1	IgG CMV +2,3	3(7,5)
IgG к ВПГ +14,6;		2(5)
IgM к ВПГ +1,9	IgG CMV +5,8	
IgG к ВПГ +14,2	IgG CMV +2,0	2(5)
IgG к ВПГ +6,3	IgG к CMV +6,1;	2(5)
	IgG к Ch. trachomatis 1:5 и IgA+1:160	
IgG к ВПГ 1:5;	IgA к CMV 1:160	3(7,5)
IgG к ВПГ +14,3	IgG к CMV +6,2	2(5)
IgG к ВПГ +9,3	IgG к CMV +3,0	3(7,5)
IgG к ВПГ +14,5	IgG к CMV +4,3	2(5)
Всего:		25(62,5%)

ных клеток в секреторной фазе менструального цикла. У 21,2% женщин выявлено повышение иммунорегуляторного индекса (CD4+/CD8+) до 2,6–3,6 при норме 1,8–2,0 за счет снижения относительного количества цитотоксических Т-лимфоцитов (CD8+) до 15,6–17%, в том числе и активированной фракции (CD8+DR+). Иммунорегуляторный индекс у 38,2% женщин был снижен (1,43± 0,16) за счет повышения цитотоксических Т-лимфоцитов (CD8+). У 40,4% больных иммунорегуляторный индекс соответствовал нормативным значениям (1,87± 0,04). У женщин со сниженным количеством цитотоксических Т-лимфоцитов (CD8+) наблюдалось снижение уровня NK-клеток (CD16+56+) (6,35± 1,4%) и угнетение фагоцитоза (55,5± 8,3), при норме 10–17% NK-клеток и 70–80% клеток, способных образовывать фагосому, соответственно. Повышение количества Т-лимфоцитов, несущих маркеры апоптоза (CD95+) было у 24,4% больных. Снижение иммунорегуляторного индекса (ИРИ) (CD4+/CD8+) и угнетение фагоцитоза, фагоцитарного индекса, общего количества и доли цитотоксических клеток в острой фазе воспаления у всех обследуемых, указывало на ослабление противоинфекционного иммунитета. Данные нарушения коррелировали с низким уровнем NK-клеток (CD16+56+), что характерно для персистенции вирусной инфекции.

У женщин в острую фазу эндометрита отмечено повышение количественных и функциональ-

ных показателей Т-звена, IgM, метаболической активности нейтрофилов (в НСТ-тесте), что свидетельствует о развитии острой воспалительной реакции и интоксикации. Это также свидетельствует о снижении функции лимфоцитов и недостаточности местного иммунитета (при снижении уровня IgA и фагоцитарной активности нейтрофилов). Высокий уровень (CD4+ Tх) и клеток, экспрессирующих рецептор к IL2 (CD25+клеток), при нормальных показателях количества активированных Т-лимфоцитов (CD71+ и HLADR+), свидетельствовал об активации клеток Th-1 и развитии иммунных реакций Th-1 типа (рис.2).

У женщин с хроническим эндометритом поражения слизистых оболочек матки и придатков отмечены на фоне персистенции внутриклеточной инфекции и ВПГ.

Повышение количества эффекторных клеток (CD8+ DR+) и их активной фракции, цитотоксических лимфоцитов (CD8+), а также фагоцитарной функции нейтрофилов: абсолютный фагоцитарный показатель (АФП), фагоцитарное число (ФЧ), NK и HLADR+ указывали на наличие персистенции антигена смешанной бактериальной и вирусной природы. Повышение количества натуральных киллеров (CD16+56+) может быть связано с активацией хронической герпесвирусной инфекции, что позволяет обосновать иммунозаместительную терапию препаратом виферон. Низкий уровень молекул адгезии

ИММУНОПАТОГЕНЕЗ ОСТРОГО ЭНДОМЕТРИТА

на фоне инфекций, в поздней секреторной фазе, при низкой концентрации прогестерона

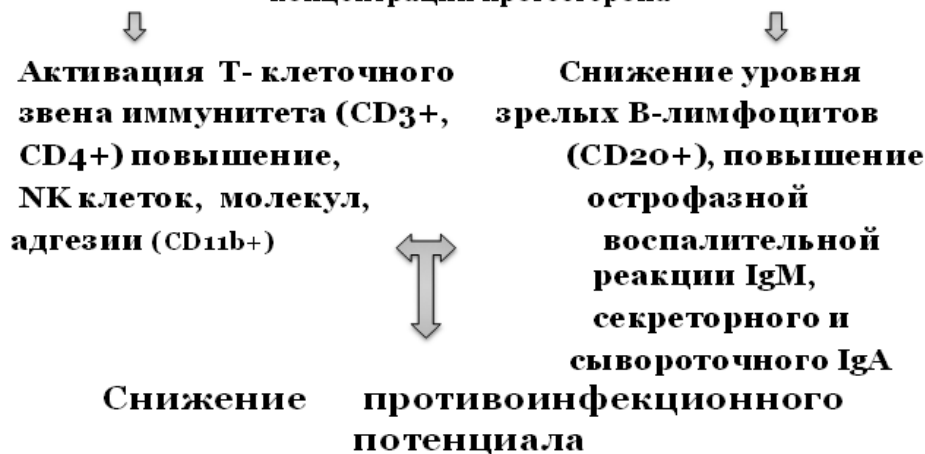


Рис. 2. Иммунопатогенез острого эндометрита

(CD54+ и CD11b+) характеризовало нарушение формирования местного иммунитета, хронизацию воспалительного процесса.

У больных хроническим эндометритом отмечена активация клеточного звена иммунитета, натуральных киллеров и активности нейтрофилов (моноцитов) по инфекционно-воспалительному типу вирусной этиологии, при повышенном титре (13,2) специфических антител IgG к ВПГ и CMV (6,4).

У 50,0% женщин с хроническим эндометритом, в секреторную фазу менструального цикла, снижение абсолютных и относительных показателей зрелых В-лимфоцитов (CD20+клеток), сопровождалось увеличением апоптоза (CD95+).

У 82,9% больных острым эндометритом уровни IgM в сыворотке крови были повышены (3,75±0,43 г/л), что являлось показателем развития острого инфекционного процесса. У 11% женщин IgM был в норме (1,45±0,07 г/л), у 6,3% женщин наблюдали снижение уровня IgM (1,13±0,08 г/л) в сыворотке крови.

Незначительное уменьшение количества лимфоцитов CD19+ при некотором снижении IgG и повышении уровня IgA до 3,7–6,5 г/л (при норме 2,1–2,9) и IgM до 4,0 г/л (при норме 1,3–1,7 г/л) свидетельствует об остром воспалительном процессе на слизистых оболочках матки. Уровни IgG у 37,5% больных с хроническим течением эндометрита были выше нормы (17,85±3,28 г/л) ($p<0,05$), у 25,0% больных соответствовали норме

(12,85±0,73 г/л), у 37,5% женщин IgG ниже физиологических значений (10,3±0,78 г/л). Повышение сывороточных уровней иммуноглобулинов коррелировало с высокими титрами видоспецифических антител к ВПГ и CMV, выявленными серологическим методом. Достоверное снижение ($p<0,05$) уровня IgA (1,75±0,15 г/л), по сравнению с нормой (2,1–2,9 г/л) в сыворотке крови и в аспирате из полости матки, свидетельствовало о низкой степени защиты воспалительного процесса на слизистых [9].

Индекс стимуляции (ИС) окислительного метаболизма нейтрофилов у больных острым эндометритом был снижен (ИС<1) (при норме 1,7–2,5), что свидетельствовало о необходимости усиления бактерицидной активности нейтрофилов с помощью иммунокоррекции.

У больных хроническим эндометритом, выявленные высокие уровни циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), характерны для длительной персистенции IgG антител. Повышение поглотительной способности нейтрофилов до 11100–28000 микробных тел (при норме 6000–9000 м.т.), также указывало на наличие персистенции антигена, которая возникает на фоне повреждения слизистой оболочки матки за счет вирусной инфекции.

У женщин с хроническим эндометритом, повышенный уровень спонтанной продукции активных кислородных радикалов по НСТ тесту, указывал на активацию иммунного ответа

в результате вирусной инвазии. Снижение показателя индуцированной их продукции, свидетельствовало об истощении бактерицидной функции нейтрофилов и снижении резерва противоинфекционного ответа. НСТ-тест оценки образования активных кислородных радикалов, опосредующих бактерицидность (рис. 3).

При остром эндометрите выявлено увеличение в сыворотке крови в 2–5 раз выше нормы уровней провоспалительных цитокинов: TNF-а у 28 (59,5%) больных ($82,7 \pm 64,32$ пг/мл) при норме ($24,0 \pm 4$ пг/мл). Повышение уровня в сыворотке крови провоспалительного цитокина TNF-а характерно для острой фазы воспалительного процесса в матке. IL-1 β у 53,1% больных ($78,8 \pm 30,6$ пг/мл), IL-6 выше нормы в 4 раза у 57,4% больных ($115,2 \pm 78,7$ пг/мл). У 25,7% больных уровень спонтанной продукции IL6 был также в 4 раза выше нормы, а уровни индуцированной продукции – на 50% выше уровней спонтанной продукции, (при норме 28–32 пг/мл). Спонтанная выработка TNF-а мононуклеарными клетками в 27% наблюдениях в 2 раза превышала показатели цитокинов в сыворотке крови, а уровни спонтанной продукции IL-1 β , IL-6, IL-8 мононуклеарными клетками в 4–5 раз превышали сывороточные уровни, что связано с активацией бактериально-вирусной инфекции (рис. 4).

Данные провоспалительные цитокины являются медиаторами местной воспалительной

реакции и острофазового ответа на уровне организма, что свидетельствует о степени развития локального воспаления.

У больных хроническим эндометритом отмечена недостаточная продукция провоспалительных цитокинов IL1- β , TNF- α , что свидетельствовало о низкой способности иммунокомпетентных клеток и объясняло необходимость проведения иммунокоррекции. У 62,5% больных хроническим эндометритом спонтанная и индуцированная продукция провоспалительных цитокинов в системе *in vitro* была снижена, по сравнению с группой контроля (n=11), что свидетельствует об ослаблении противовирусной защиты организма.

При хроническом течении выявлены также более низкие значения цитокинов в сыворотке, а индуцированная продукция цитокинов лейкоцитами крови оставалась в тех же пределах, или ниже уровней показателей спонтанной продукции цитокинов, по сравнению с больными острым эндометритом. Выявлено снижение резервных возможностей иммунокомпетентных клеток при индукции лейкоцитов *in vitro*.

Показатели спонтанной и индуцированной продукции цитокинов у больных острым и хроническим эндометритом представлены в табл. 3.

Показатели резерва противоинфекционного ответа иммунокомпетентных клеток определяли по соотношению величин спонтанной и

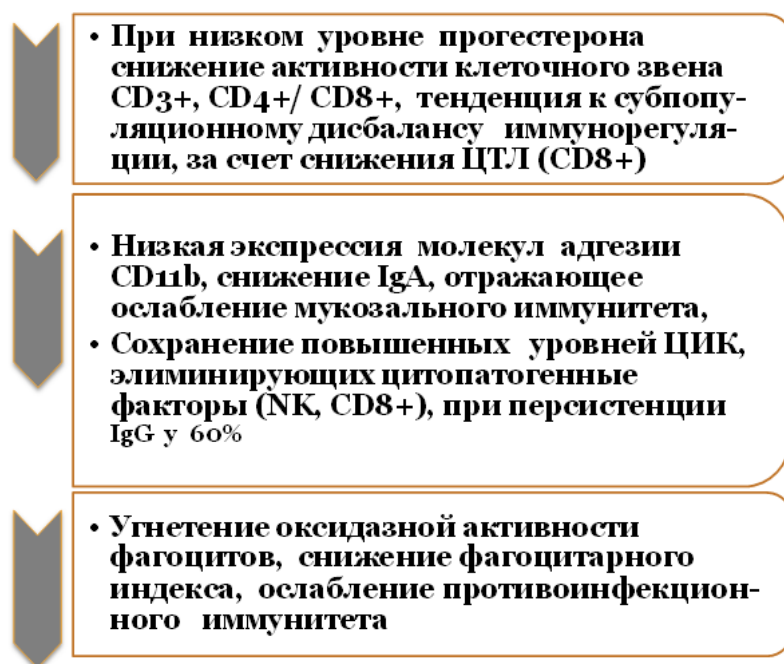


Рис. 3. Иммунопатогенез хронического эндометрита

индуцированной продукции провоспалительных цитокинов. У больных острым и хроническим эндометритом наблюдали высокие уровни спонтанной продукции цитокинов, что подтверждает

наличие инфекционного агента в организме и развитие локальной воспалительной реакции.

Уровни индуцированной продукции цитокинов отражали недостаточную степень резерва

Повышение в сыворотке крови в 2-5 раз провоспалительных цитокинов IL-1 β , TNF α , IL-6, IL-8 в аспириате эндометрия в 6-8 раз

Последовательное повышение противовоспалительного цитокина IL1Ra

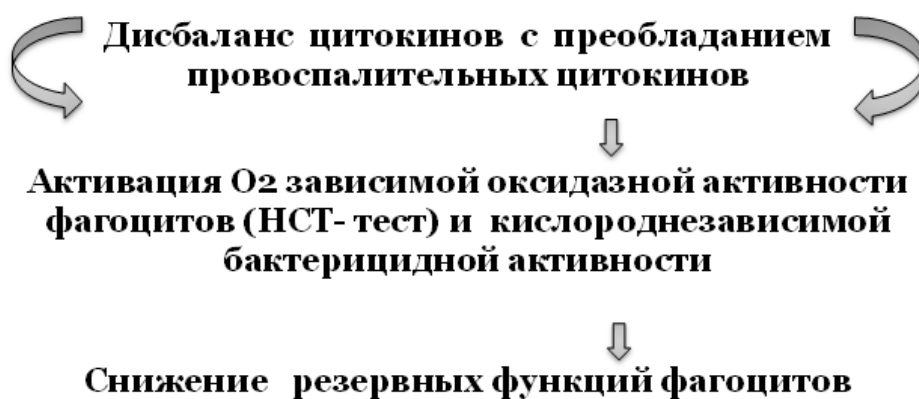


Рис. 4. Иммунопатогенез острого эндометрита

Таблица 3. Показатели спонтанной и индуцированной продукции цитокинов у больных острым и хроническим эндометритом.

Диагноз заболевания	Продукция цитокинов (пг/мл)	TNF- α	IL1 β	IL6	IL8	IL2	IL4	IL1-RA
Острый эндометрит	Спонтанная продукция	583,5 \pm 61,2	114 \pm 10,5	80 \pm 39,9	152,3 \pm 16,4	3,2 \pm 0,4	76 \pm 5,9	1100 \pm 158
	Индуцированная продукция	105 \pm 8,4	150 \pm 17,8	327 \pm 29,4	166,3 \pm 22,8	5,2 \pm 2,8	68,8 \pm 8,2	1250 \pm 97,9
	Индекс стимуляции	0,17	1,3	0,86	1,09	1,62	0,90	1,13
Хронический эндометрит	Спонтанная продукция	156 \pm 21,8	500 \pm 35	63 \pm 0,7	39 \pm 0,5	4,9 \pm 0,8	200 \pm 31,0	109 \pm 11,5
	Индуцированная продукция	145 \pm 19,4	397 \pm 42	138 \pm 8,2	54,6 \pm 7,2	5,2 \pm 1,0	104 \pm 12,8	85 \pm 6,8
	Индекс стимуляции	0,92	0,79	2,19	1,4	1,06	0,52	0,77
Здоровые женщины	Спонтанная продукция	30–50	50	30–50	30–100	0	30–50	0–500
	Индуцированная продукция	500–3000	1000	1000	1000	2–10	100	1000

* (p<0,05)

противоинфекционного ответа иммунокомпетентных клеток, что объясняло необходимость иммунокоррекции.

При исследовании цитокинов в аспирате из полости матки нами выявлено повышение уровней провоспалительных цитокинов IL-6, IL-8, IL-1 β , TNF- α , причем уровень IL-8 достоверно не отличался от показателей этих цитокинов в сыворотке крови ($p>0,05$). Повышенный уровень IL-8 у 42,5% больных, принадлежащего к семейству хемокинов, ассоциируется с острыми воспалительными состояниями и коррелирует с тканевой инфильтрацией нейтрофилами.

В аспирате эндометрия уровень провоспалительного цитокина IL6, обуславливающего острый воспалительный ответ в 3,3 раза выше, чем в сыворотке крови. Это характеризует развитие местной и общей воспалительной реакции и активацию бактериально-вирусной инфекции, причем в очаге поражения воспалительный процесс более выражен, чем в сыворотке крови, что обосновывает необходимость местной иммунокоррекции. Высокий уровень показателей IL-8 у 57,4% женщин с острым эндометритом может быть связан с недостаточной миграцией нейтрофилов в очаг воспаления для подавления инфекции. Для того чтобы направить нейтрофилы в очаг воспаления, необходима активация фагоцитарного звена модулятором функции нейтрофилов.

Анализ продукции цитокинов в аспирате из полости матки при остром и хроническом эндометрите представлен в табл. 4.

При остром эндометрите в аспирате эндометрия отмечены высокие уровни провоспалительных цитокинов с преобладанием IL1 β и IL6, что свидетельствует о тяжести течения и прогнозирует исход заболевания. Уровни про-

воспалительных цитокинов в аспирате из полости матки повышены в 5–8 раз, по сравнению с сывороткой крови (в 3–5 раз), что дало возможность подтвердить более выраженную локальную воспалительную реакцию и обосновать местную иммунокоррекцию препаратом виферон-раствор. Оценка содержания цитокинов в аспирате эндометрия у больных эндометритом позволяет определить тяжесть и степень развития и распространения, локального воспалительного процесса, прогноз, сопоставляя с данными клинических проявлений.

По сравнению с острым эндометритом при хроническом эндометрите показатели провоспалительных цитокинов ниже, но также сохраняется высокий уровень IL6.

Сравнение цитокинового статуса в сыворотке крови и в аспирате эндометрия показало, что уровни IL-6 и IL-8 в аспирате сопоставимы с уровнями данных цитокинов в сыворотке крови.

Полученные данные использовали для прогнозирования течения заболевания и развития воспалительного процесса, так как показатели провоспалительных цитокинов отражают степень выраженности воспалительного процесса.

Проводя параллели между уровнями цитокинов, наблюдали дисбаланс экспрессии цитокинов по типу противовоспалительного ответа.

Дисбаланс цитокинов был более выражен в аспирате из полости матки, чем в сыворотке крови.

Соотношение величин про- и противовоспалительных цитокинов представлено в табл. 5.

При определении соотношения величин цитокинов в сыворотке крови, нами выявлен дисбаланс экспрессии цитокинов с преобладанием противовоспалительного Th2 гуморального типа – депрессия иммунного ответа. Степень

Таблица 4. Продукция цитокинов в аспирате из полости матки при остром и хроническом эндометрите *($p<0,05$)

Диагноз заболевания	Продукция цитокинов (пг/мл)	Продукция цитокинов							
		TNF- α	IL1 β	IL6	IL8	IL2	IL4	IL1-RA	GCSF
Острый эндометрит	В аспирате	260 \pm 39,5	1464 \pm 203,8	1112 \pm 110,4	114 \pm 13,8	15,4 \pm 2,4	640 \pm 81,2	2100 \pm 238,8	286 \pm 98,2
	В сыворот. крови	27 \pm 6,1	396 \pm 62,8	336 \pm 48,2	250 \pm 68,4	5,2 \pm 1,75	22,7 \pm 9,4	139 \pm 22,4	246 \pm 68,6
Хроническ. эндометрит	В аспирате	200 \pm 29,7	70 \pm 1,8	670 \pm 92,7	88 \pm 35,3	15,4 \pm 1,6	93 \pm 5,7	650 \pm 73,4	146 \pm 34,8
	В сыворот. крови	42 \pm 12,4	58,4 \pm 13,2	65 \pm 21,2	136,5 \pm 52,8	2,0 \pm 0,2	16,6 \pm 5,2	487 \pm 112	98 \pm 35,4

локальной воспалительной реакции была более выраженной в аспирате из полости матки, что требует иммунокоррекции.

При исследовании интерферонового статуса у 96 % больных острым и хроническим эндометритом отмечено снижение продукции клетками крови ИФН- α и ИФН- γ в 2 раза и у 50% больных зарегистрировано повышение уровней сывороточного ИФН. ИФН в сыворотке 8–16 МЕ/мл, ИФН- α <4 МЕ/мл, ИФН- α индуцированный – 64 МЕ/мл, ИФН- γ спонтанный 4–8 МЕ/мл, ИФН- γ индуцированный 64 МЕ/мл.

У больных острым эндометритом индуцированная продукция ИФН- γ была снижена или соответствовала уровню спонтанной продукции. При хроническом эндометрите индуцированная фитогемагглютинином (ФГА) продукция ИФН- γ также была снижена и отражала *низкие резервные возможности пролиферации и активации лимфоцитов*.

Средние показатели продукции интерферонов в сыворотке крови больных острым эндометритом до лечения были ИФН альфа до 32, ИФН гамма 16–32, в сыворотке крови повышен до 4 МЕ/мл.

У здоровых женщин (n=11) в сыворотке крови ИФН- α не выявлена, индуцированная продукция ИФН- α – в пределах нормы. ИФН- γ в сыворотке крови отсутствовал. Спонтанная и индуциро-

ванная продукция ИФН- γ у больных в пределах нормы, что свидетельствовало об адекватных резервных возможностях противоинфекционной защиты иммунокомпетентных клеток.

У больных острым эндометритом определяли в сыворотке крови уровень IP-10-маркера биологической активности ИФН- γ . Обнаруженный в сыворотке крови IP-10 (29,2 \pm 2,5), CXCL10 монокин, индуцируется в моноцитах/макрофагах, ИФН- γ и является хемоаттрактантом для активированных Т-клеток.

У женщин с острым эндометритом (n=10) IP-10 в сыворотке крови у 50% больных (<10 пг/мл) не обнаруживали, а у 45,4% больных определен в пределах от 24,2 до 44,7 пг/мл.

Принципы терапии эндометрита основаны на назначении препаратов имидазольного ряда, макролидов, фторхинолонов, физиотерапию, раствор интерферона α 2b в комплексе с антиоксидантами, витамины B1, B6, комбинированные оральные контрацептивы с дроспиреноном.

Тактика комплексного лечения включала гистероскопию с отдельным лечебно-диагностическим выскабливанием эндоцервикса и эндометрия, применение нестероидных противовоспалительных средств, этиотропную, антибактериальную терапию, физиотерапию, витаминотерапию, иммунную и гормональную реабилитацию.

Таблица 5. Сравнительная оценка степени выраженности воспалительного ответа для прогноза течения и тактики ведения эндометрита

Соотношения величин цитокинов (коэффициент)	Нормативный показатель	Значение коэффициента соотношения величин цитокинов	Результат соотношения величин про- и противовоспалительных цитокинов (Баланс-Дисбаланс)
IL1RA/TNF α (сыворотка) r=0,47	До 10	11,6	Дисбаланс экспрессии цитокинов с преобладанием противовоспалительного (Th2) гуморального типа ответа; депрессия иммунного ответа
IL1RA/TNF α (аспират)		19,8	Степень локальной воспалительной реакции более выражена в аспирате, требует иммунокоррекции
TNF α /IL4 (сыворотка) r=0,68	1,6 \pm 0,2	2,5	Дисбаланс за счет преобладания провоспалительных цитокинов (Th1) активация иммунного ответа
TNF α /IL4 (аспират)		3,3	Дисбаланс по типу активации иммунного ответа

С первых суток назначали антибиотик проципро по 400 мг внутривенно капельно по 2 раза в сутки. Комплексная терапия включала антибиотики цефалоспоринового, фторхинолонового ряда. После раздельного выскабливания матки, на 3 сутки, при отсутствии серозно-сукровичных выделений, у больных проводили инстилляцию в полость матки препарата виферон-раствор по 5 мл шприцем-аспиратором Iras с наконечником, № 5–6 на курс лечения, ежедневно, в качестве местной иммунотерапии. В состав раствора входят ИФН α -2 β 40000 МЕ/мл, унитиол 0,004 г/мл, борная кислота, лимонная кислота, натрия тетраборат, натрий карбоксиметилцеллюлоза, натрия хлорид и декстран. (Патент № 2270692 зарегистрирован, свидетельство № 120337). Механизм действия антиоксидантов на слизистой оболочке матки направлен на устранение свободных кислородных радикалов, восстановление секреторного иммунитета, регуляцию этапов регенерации, профилактику спаечного процесса [10]. Кроме того, назначали окситоцин, папаверин, метронидазол, полиеновые антибиотики, глюконат Са.

У женщин с острым и хроническим эндометритом без иммунотерапии физиотерапевтические процедуры включали электрофорез с Zn №10, горный воздух, кислородный коктейль №10. При УЗИ органов малого таза в динамике, у

женщин с острым эндометритом после самопроизвольного и индуцированного выкидыша матка сократилась полностью на 4 сутки противовоспалительной терапии, общие размеры матки не превышали норму, размеры яичников уменьшились. Наблюдали отсутствие зоны перифокального воспаления в области эндометрия, спаек в полости матки, нарушений гемодинамики в сосудах матки, симметричную васкуляризацию миометрия, нормализацию конечной диастолической скорости в маточных артериях, нормализацию индексов кривых скоростей кровотока на всех уровнях сосудистого дерева матки.

Благоприятное влияние местной иммунотерапии препаратом виферон -раствор на течение эндометрита отражала ультразвуковая картина органов малого таза (рис.5).

На ультрасонограмме представлена матка и яичники с фолликулами нормальных размеров, отсутствие перифокального воспаления и жидкости в полости матки. Отсутствие эхопризнаков воспалительного процесса позволяет судить об эффективности лечения. УЗИ органов малого таза проводили в динамике для мониторинга состояния больных и контроля эффективности лечения.

На фоне комплексной антибактериальной и иммунотерапии, на 7 сутки у больных острым эндометритом, отсутствовали общие и местные

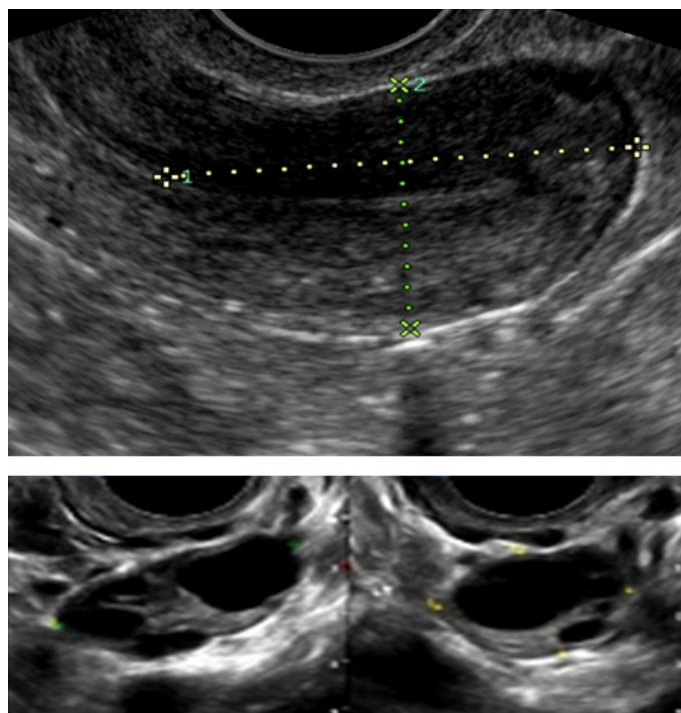


Рис. 5. Ультрасонограмма матки и яичников после комплексной терапии.

клинические проявления заболевания, а также субъективные признаки.

При иммунологическом обследовании больных острым и хроническим эндометритом после комплексного лечения наблюдали активацию функции нейтрофилов, увеличение фагоцитарного индекса и фагоцитарного числа микробных тел, а также уровня активированных Т-лимфоцитов.

Отмечено восстановление абсолютного и относительного количества зрелых В-лимфоцитов у 41,5% женщин.

После иммунотерапии дисбаланс иммунорегуляторного индекса (CD4+/CD8+) нормализовался у 81,5% женщин острым и хроническим эндометритом.

Наблюдало преобладание уровней противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови IL4 – 182,5 пг/мл, IL10–211 пг/мл, в то время, как уровни IL6 (180 пг/мл), IL1 β , TNF- α в сыворотке крови несколько снизились, что также сочеталось со снижением концентраций IgG и положительной динамикой общего состояния больных. Повышенный уровень сывороточного IgM постепенно снижался, что также подтверждало наступление периода ремиссии и отсутствие острофазового воспаления у всех обследуемых больных острым эндометритом. При исследовании иммунологических показателей в динамике выявлено восстановление интерфероновой системы.

Через месяц после лечения у 97,1% больных острым эндометритом в сыворотке крови ИФН не обнаруживали, уровень лейкоцитарного ИФН- α достигал нижней границы нормы, а показатель ИФН- γ восстановился на 50%.

Механизм противовирусного действия интерферона- $\alpha 2b$: ИФН связывается с кле-

точной мембраной и нарушает процессы проникновения вируса в клетку[11,12]. Средние показатели продукции IP-10 у больных острым эндометритом до и после лечения (рис. 6).

Концентрация в крови белка IP-10 послужила биологическим маркером эффективности лечения.

У больных острым и хроническим эндометритом, без иммунотерапии, после лечения общее количество цитотоксических Т-лимфоцитов (CD8+) у 31,8% восстановилось до физиологических значений, показатели иммунного статуса имели тенденцию к положительной динамике, однако, не наблюдалось снижения уровня иммуноглобулинов IgM в сыворотке крови при остром эндометрите. Абсолютный фагоцитарный показатель повышен. Интерфероновый статус сохранялся на прежнем уровне у 50% женщин. После проведенной комплексной терапии у больных наблюдали отсутствие клинических симптомов заболевания к концу 12 суток. Эффективность лечения больных с иммунотерапией составила 94%, без иммунотерапии 89%.

Таким образом, наши исследования показали, что у женщин с острым эндометритом после иммунотерапии наблюдали эффективное восстановление всех клинико-иммунологических показателей и более раннее выздоровление, чем у больных без иммунотерапии. Комплексный анализ иммунограммы больных острым эндометритом выявил активацию клеточного звена, с повышением уровней провоспалительных цитокинов и IgM, снижением IgA; угнетение фагоцитарной функции, местного иммунитета, снижение экспрессии молекул адгезии, что является обоснованием для иммунокоррекции.

Патогномичным для больных острым эндометритом является повышение продукции

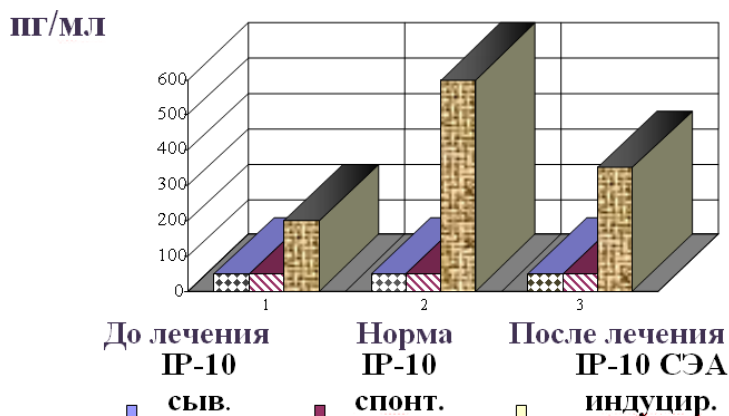


Рис. 6. Средние показатели продукции IP-10 у больных острым эндометритом до и после лечения.

цитокинов воспаления IL1 β , GCSF, IL-6, IL-8, TNF- α в сыворотке крови в 2–5 раз, в аспирате из полости матки в 6–8 раз, что характеризует формирование более высокой степени активации очага локальной воспалительной реакции по тяжести клинического течения воспаления. Уровни IL6 в аспирате из полости матки выше, чем в сыворотке крови в 3,3 раза.

При хроническом эндометрите показатели провоспалительных цитокинов в аспирате эндометрия ниже, чем у больных острым воспалением матки, однако, также сохраняется высокий уровень IL6, который может быть использован в качестве маркера тяжести течения и свидетельствует о необходимости проведения локальной иммунотерапии.

При оценке индуцированной продукции цитокинов отмечено снижение резервных возможностей продукции цитокинов у больных острым эндометритом. Выявлены низкие значения спонтанных и индуцированных показателей цитокинов в ответ на внедрение инфекционного агента, в процесс иммунологической защиты вовлекались цитокины Th-1 типа при хроническом эндометрите, что является показанием для применения препарата интерферона в качестве иммунозаместительной и противовирусной терапии. Снижение показателей спонтанной продукции провоспалительных цитокинов в ответ на внедрение вирусной инфекции отражает снижение клеточного иммунитета и противовирусной защиты организма. Определение продукции цитокинов в сыворотке крови, спонтанной, индуцированной продукции и в аспирате из полости матки в острой фазе воспаления, позволило определить степень развития защитного адаптационного противовирусного ответа и прогнозировать тяжесть заболевания.

Изучение всех звеньев иммунной системы в совокупности определило степень противовоспалительной, противовирусной реакции в зависимости от активности эндогенных цитокинов и других медиаторов иммунной системы, процессы их взаимодействия с иммунокомпетентными клетками. Низкий уровень индуцированной продукции ИФН- γ свидетельствовал о недостаточной способности к продукции лейкоцитами ИФН- α и характерен для слабого иммунного ответа.

Показатели иммунограммы и клинических проявлений эндометрита, прогнозируют тяжесть течения, исход заболевания и обосновывают необходимость фармакологической иммунокоррекции. Определение интерферонового статуса

до и после комплексной терапии подтверждают эффективность коррекции всех звеньев иммунной системы.

Клиническое течение у больных острым эндометритом на фоне инфекций и длительного использования ВМК более выражено за счет болевого синдрома, чем при эндометрите, обусловленном искусственным абортom и остатками хориальной ткани, ведущим симптомом которого является кровотечение. Тяжесть клинического течения сопряжена с нарушением функции иммунитета по Th1 типу, более высокой активацией местной воспалительной реакции, с преобладанием провоспалительных IL1 β , TNF- α , IFN- γ цитокинов и степенью развития воспаления в ответ на внедрение вирусной инфекции, что характеризует слабую противовирусную защиту организма. Уровни IL6 -ключевого маркера прогноза воспаления, в аспирате из полости матки выше, чем в сыворотке крови в 3,3 раза, что характеризует высокую степень развития локальной воспалительной реакции.

Полученные результаты позволили прогнозировать развитие острого эндометрита и патогенетически обосновать локальную иммунотерапию новой формой препарата виферон-раствор, усиливающего местное противовоспалительное, иммунозаместительное и противовирусное действие, направленное на усиление функциональной активности иммунокомпетентных клеток, уменьшение продукции провоспалительных цитокинов. При хроническом эндометрите уровень IL6 в аспирате, сохраняется высоким, но меньше, чем при остром эндометрите, что является обоснованием для проведения локальной иммунокоррекции острого и хронического эндометрита раствором интерферона- $\alpha 2b$ с антиоксидантами.

Для определения степени распространения воспалительного процесса и выбора тактики локальной иммунотерапии при остром эндометрите на фоне самопроизвольного выкидыша или неразвивающейся беременности, считаем целесообразным проводить, удаление фрагментов хориальной или плацентарной ткани под контролем гистероскопии, проводить оценку продукции цитокинов (IL-1 β , TNF- α , IL-6, IL-8, IL-1RA, IL-4, IL-10) в эндометрии с морфологическим заключением. В качестве маркера тяжести течения эндометрита высокий уровень IL6 в аспирате эндометрия, свидетельствует о необходимости проведения местной иммунокоррекции [13,14].

Алгоритм восстановительных мероприятий, у женщин после базисной терапии эндометрита включает проведение иммунореабилитации, а

также терапию, улучшающую репаративные процессы в организме в течение 10–15 дней. Физиотерапевтическое лечение, общеукрепляющая терапия и витаминотерапия. Гормональная коррекция нарушенной менструальной функции комбинированным оральным контрацептивом.

Заключение

В патогенезе эндометрита выявлены функциональные нарушения иммунной системы организма в зависимости от гормонального фона, активации вирусных или бактериальных инфекций, влияющих на иммунный ответ и репродуктивную функцию женщин. Оценка функциональной активности цитокинов и их баланса, является маркером прогноза течения эндометрита. Меха-

низм патогенеза эндометрита зависит от стадии, состояния реагирования одновременно нервной, иммунной и эндокринной систем. Морфологические характеристики эндометрита зависят от гормонального фона, инфекционных типов нарушения функции иммунного реагирования, стадии, давности заболевания.

Взгляд на проблему эндометрита является перспективным с позиций нервной, иммунной и эндокринной системы.

Использование иммунодиагностических технологий позволяет прогнозировать течение, исход эндометрита, повысить эффективность комплексной терапии. Иммунореабилитация способствует нормализации мукозального иммунитета, регуляции этапов регенерации, сохранению репродуктивной функции.

Литература

1. Симбирцев А.С., Громова А.Ю. Функциональный полиморфизм генов регуляторных молекул воспаления. *Ж. Цитокины и воспаление* 2005; Т.4, № 1: 3–10.
2. Каграманова Ж.А., Малиновская В.В., Сускова В.С., Выжлова Е.Н., Сусков С.И. Показатели иммунитета у больных хроническими герпесвирусными заболеваниями матки и придатков в стадии обострения и ремиссии. *Имунопатология, аллергология, инфектология*. М., 2011: 59–66.
3. Каграманова Ж.А., Стрижаков А.Н., Малиновская В.В., Сускова В.С. Патогенетическое обоснование иммунотерапии воспалительных заболеваний матки и ее придатков. VIII Международный конгресс по репродуктивной медицине. М., 2014: 42–44.
4. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В., Ярилин А.А. Руководство по клинической иммунологии. Диагностика заболеваний иммунной системы: Рук-во для врачей. М., 2009: 314–316.
5. Адамян Л.В., Гусаева Х.З., Василенко И. А., Гаврилова Т.Ю., Сахаутдинова И.В. Цитокины в перитонеальной жидкости и периферической крови больных с сочетанными доброкачественными заболеваниями матки. *Проблемы репродукции* 2008; № 6: 16–19.
6. Черешнев В.А., Юшков Б.Г., Климин В.Г., Лебедева Е.В. *Имунофизиология*. – Екатеринбург: УрОРАН, 2002: 12–67.
7. Караулов А.В., Афанасьев С.С., Алешкин В.А., Воропаева Е.А., Афанасьев М.С., Несвижский Ю.В., Алешкин А.В., Метельская В.А., Гречишников О.Г., Байракова А.Л., Егорова Е.А., Урбан Ю.Н., Евсегнеева И.В. Микрофлора, колонизационная резистентность слизистых и мукозальный иммунитет. *Имунология* 2015; Т. 36, №5: 290–295.
8. Сергеев А.Ю., Иванов О.Л., Караулов А.В., Маликов В.Е., Сергеев Ю.В., Жарикова Н.Е. Вагинальный кандидоз: этиология, эпидемиология, патогенез. *Имунопатология, аллергология, инфектология* 2000; №2: 99–106.
9. Караулов А.В., Калюжин О.В. Иммунотерапия инфекционных болезней: проблемы и перспективы. *Терапевтический архив* 2013; №11: 100–108.
10. Лусс Л.В. Принципы назначения иммуномодулирующей терапии в клинике. *Цитокины и воспаление* 2005; Т. 4, №3: 45–48
11. Малиновская В.В., Каграманова Ж.А., Соловьева М.Н., Якубович Д.В. Клиническое исследование эффективности виферон-геля у больных рецидивирующей герпетической инфекцией. VIII Российский национальный Конгресс “Человек и лекарство”. М., 2001, 394 с.
12. Караулов А.В., Калюжин О.В. Иммунотерапия инфекционных болезней: проблемы и перспективы. *Терапевтический архив* 2013; №11: 100–108.
13. Стрижаков А.Н., Каграманова Ж.А., Малиновская В.В., Сускова В.С., Выжлова Е.Н. Иммунный статус больных хроническими герпесвирусными заболеваниями матки и ее придатков в стадии обострения и ремиссии. *Вопросы гинекологии, акушерства, и перинатологии* 2011; №6: 8–12.
14. Каграманова Ж.А., Разработка и обоснование комплексной клинико-иммунологической диагностики и иммунотерапии воспалительных заболеваний матки и ее придатков. Дисс. д.м.н. М., 2014, 314 с.

Сведения об авторах

Жанна Арутюновна Каграманова, д.м.н., ведущий научный сотрудник НИО «Репродуктивное здоровье женщины» НИЦ, ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, Адрес: 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8 стр.2. Телефон: (499)7660856, E-mail: jannakagramanova@rambler.ru
 Валентина Васильевна Малиновская, д.б.н., профессор, зав. лаборатории онтогенеза и коррекции системы интерферона ФГБУ НИЦ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи, заслуженный деятель науки России, Адрес: Москва, ул. Гамалеи, д. 18; Телефон: 8(499)1933060, E-mail: eym@viferon.su
 Евгения Николаевна Выжлова, к.м.н., научный сотрудник лаборатории онтогенеза и коррекции системы интерферона «ФГБУ НИЦ эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи»; Адрес: Москва, ул. Гамалеи, д. 18; Телефон: 8(499)1933060, E-mail: eym@viferon.su.
 Полина Евгеньевна Ланщакowa, врач акушер-гинеколог гинекологического отделения Университетской клиники № 4 Клинического Центра ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, Адрес: Москва, ул. Доватора, д. 15. Телефон: 8 (499) 2451293; E-mail: lanshakowa.polina@yandex.ru

Поступила 27.11.2015 г.