

На правах рукописи

Спирина Юлия Валерьевна

**КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ ХРОНИЧЕСКОГО
ЭНДОМЕТРИТА У ЖЕНЩИН С БЕСПЛОДИЕМ И
НЕВЫНАШИВАНИЕМ БЕРЕМЕННОСТИ**

14.00.01-акушерство и гинекология

**Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

Томск 2009

Работа выполнена в Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Сибирский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию»

Научный руководитель:

доктор медицинских наук,
профессор

Евтушенко Ирина Дмитриевна

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук,
доцент

Михеенко Галина Александровна

кандидат медицинских наук

Бухарина Ирина Юрьевна

Ведущая организация: Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Новосибирский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию»

Защита состоится «___» _____ 2009 года в «___» часов на заседании диссертационного совета Д 208.096.03 при ГОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет Росздрава» (634050, г. Томск, Московский тракт, 2).

С диссертацией можно ознакомиться в научно-медицинской библиотеке ГОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет Росздрава».

Автореферат разослан «___» _____ 2009 года

Ученый секретарь
диссертационного совета

Герасимов А.В.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Проблема хронического эндометрита (ХЭ) в настоящее время весьма актуальна, так как частота этого заболевания, занимающего важное место в структуре воспалительных заболеваний половых органов, в последние годы увеличивается (Корсак В.С., Бодюль А.С., 1999; Buckley CH, Fox H., 2002; Eckert LO, Hawes SE, Wolner-Hanssen PK, 2002; Краснопольский В.И., Буянова С.Н., Щукина Н.А., 2001; Абрамченко В.В., 2008).

Актуальность хронического эндометрита приобретает не только медицинское, но и социальное значение, так как он часто вызывает нарушения репродуктивной функции, являясь причиной бесплодия, неудачных попыток экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), невынашивания беременности (НБ), осложненного течения беременности и родов (Савельева Г.М., 1989; Кулаков В.И., Сидельникова В.М., 1996; Кулаков В.И., Шуршалина А.В., 2005; Шуршалина А.В., 2007).

Для диагностики ХЭ кроме анамнестических данных, жалоб пациенток, гинекологического, иммунологического и бактериологических методов исследования используют ультразвуковое исследование (Демидов В.Н., Демидов В.С., Марченко Л.А., 1993; Kenneth M., Nalaboff, John S. Pellerito, 2001) и гистероскопию (Polisseni F, Vambirra EA, Camargos AF., 2003). «Золотым стандартом» до настоящего времени остается гистологическое исследование биоптата эндометрия (Kiviat NB, Wolner-Hanssen P, Eschenbach DA, 1990). С практической точки зрения представляет интерес исследование аспирата, полученного из полости матки с определением количественного состава иммуноглобулинов (Савельева, И.С., 2004; Yudin MH, Hillier SL, Wiesenfeld HC, 2003). Малая инвазивность получения аспирата и высокая информативность метода обуславливают его выполнение в амбулаторных условиях, причем многократно, что может найти применение в контроле эффективности лечения ХЭ.

В современных условиях ХЭ характеризуется ростом резистентности флоры к фармакотерапии, длительными сроками терапии и ее высокой стоимостью (Wiesenfeld HC, Hillier SL, Krohn MA, 2002). В связи с этим особую актуальность имеют работы, направленные на поиск эффективных и относительно недорогих способов лечения ХЭ.

Изменения в иммунном статусе при ХЭ диктуют

необходимость назначения препаратов, способствующих повышению резистентности организма. Представляет интерес биосинтетический полирибонуклеотидный комплекс полиадениловой и полиуридилловой кислот (полудан), который является индуктором синтеза эндогенного интерферона и обладает действием, запускающим ряд иммунологических реакций. Исследований эффективности этого препарата при ХЭ в литературе недостаточно.

Трудности медикаментозного лечения больных с ХЭ объясняются не только устойчивостью микроорганизмов к лекарственным средствам, но и сложностью создания и длительного сохранения терапевтической концентрации этих средств в очаге воспаления. Поэтому актуальным является поиск новых нетрадиционных путей введения медикаментозных препаратов в очаг поражения при ХЭ. Среди таких методов следует выделить внутриматочное введение лекарственных препаратов.

Комбинация медикаментозных средств и сочетанное их применение с преформированными физическими факторами позволяет успешно бороться с проявлениями ХЭ (Стругацкий В.М., Маланова Т.Б., Арсланян К.Н., 2005). Из физиотерапевтических средств, используемых для лечения ХЭ наибольший интерес представляет низкочастотное ультразвуковое излучение (НчУЗ) при помощи которого достигается качественная санация очага инфекции, детоксикация и импрегнация лекарственного вещества вглубь биотканей (Педдер В.В., Летучих А.А., Белкина Л.В., 2001; Лоцилов В.И., Герцик Г.Я., 2002). В то же время исследований, касающихся эффективности применения НчУЗ (особенно при его внутриматочном использовании) при ХЭ, недостаточно. Таким образом, исследование внутриматочного применения НчУЗ и иммуномодулятора для лечения ХЭ у женщин с бесплодием и невынашиванием беременности является весьма актуальным и современным.

Цель исследования: оценить эффективность нового метода – комбинированного применения низкочастотного ультразвука и иммуномодулятора – полиаденилуредилловой кислоты в терапии хронического эндометрита у женщин с бесплодием и невынашиванием беременности.

Задачи исследования: 1. Провести сравнительную оценку динамики клинической картины хронического эндометрита после традиционной терапии и комбинированного применения низкочастотного ультразвука и иммуномодулятора – полиаденилуредиловой кислоты.

2. Оценить динамику лабораторных данных у женщин с хроническим эндометритом после традиционной терапии и комбинированного применения низкочастотного ультразвука и иммуномодулятора – полиаденилуредиловой кислоты.

3. Изучить динамику данных инструментальных исследований при хроническом эндометрите до и после комбинированного применения низкочастотного ультразвука и иммуномодулятора – полиаденилуредиловой кислоты в сравнении с традиционной терапией.

4. Выявить особенности концентрации иммуноглобулинов М, G, A в эндометрии у женщин с хроническим эндометритом до и после проведения комбинированной внутриматочной терапии (полиаденилуредиловая кислота+низкочастотный ультразвук).

5. Оценить отдаленные результаты лечения хронического эндометрита после проведения традиционной и предложенной комбинированной внутриматочной терапии.

Научная новизна. Впервые показана эффективность комбинированного метода лечения хронического эндометрита у женщин с нарушением репродуктивной функции путем внутриматочного применения иммуномодулятора и низкочастотного ультразвука в сравнении с традиционной терапией: данный метод способствует более выраженной элиминации условно-патогенной флоры, улучшению структурных, гистологических, иммунологических показателей эндометрия у женщин. Анализ результатов исследования позволил обнаружить достоверное снижение IgG, IgA и IgM в гомогенате эндометрия после лечения предложенным способом.

Впервые показано, что определение количественного состава иммуноглобулинов в аспирате эндометрия может не только служить диагностическим тестом хронического эндометрита, но и использоваться для контроля эффективности лечения данного заболевания.

Теоретическая и практическая значимость. Настоящая работа содержит теоретические данные, способствующие

пониманию механизма комбинированного воздействия внутриматочного применения низкочастотного ультразвука и иммуномодулятора на репродуктивную функцию женщин при хроническом эндометрите. Это воздействие заключается в ликвидации инфильтрации эндометрия, снижении содержания в нём иммуноглобулинов, что в результате приводит к восстановлению репродуктивной функции.

Данная работа позволила внедрить в практику оптимальный метод лечения хронического эндометрита, который повышает эффективность лечения, сокращает сроки лечения, уменьшает медикаментозную нагрузку на организм пациентки, снижает репродуктивные потери, а отсутствие противопоказаний к применению метода и осложнений делает его доступным для всех женщин, страдающих ХЭ.

Положения, выносимые на защиту:

1. Комбинированная внутрисполостная терапия хронического эндометрита полиаденилуредиловой кислотой в сочетании с низкочастотным ультразвуком способствует более полному восстановлению нормальной структуры эндометрия, размеров полости матки, устранению воспалительной инфильтрации эндометрия, элиминации условнопатогенных микроорганизмов, купированию клинических проявлений хронического эндометрита и приводит к восстановлению репродуктивной функции женщины.

2. При применении комбинированной внутрисполостной терапии хронического эндометрита полиаденилуредиловой кислотой в сочетании с низкочастотным ультразвуком в среднем в 3 раза, чем при стандартном лечении происходит снижение содержания иммуноглобулинов в эндометрии. Определение количественного состава иммуноглобулинов в аспирате эндометрия может использоваться не только для диагностики, но для контроля эффективности лечения данного заболевания.

Внедрение результатов исследования в практику: результаты исследования используются в учебном процессе на кафедре акушерства и гинекологии ГОУ ВПО СибГМУ Росздрава, г.Томска; разработанный новый комбинированный метод лечения хронического эндометрита у женщин с бесплодием и невынашиванием беременности применяется в гинекологической

клинике ГОУ ВПО СибГМУ Росздрава; в Центре Женского Здоровья (ООО «МАДЕЗ»).

Публикации: по теме диссертации опубликовано 7 печатных работ, из них 1 в журнале, рекомендуемом Президиумом ВАК РФ для соискателей ученой степени кандидата медицинских наук, 6 – в материалах съездов и конференций.

Апробация диссертации. Основные материалы работы доложены на VIII, IX конгрессах молодых учёных и специалистов «Науки о человеке» (г. Томск, 2007, 2008); на международной научно-практической конференции «Иммунологические аспекты репродукции человека» (г. Новосибирск, 2008); на IX Всероссийском форуме «Мать и Дитя» (г. Москва, 2007); на XVIII международной конференции РАРЧ «Репродуктивные технологии сегодня и завтра» (г. Самара, 2008); на IV съезде акушеров-гинекологов (г. Москва, 2008).

Объем и структура диссертации. Работа изложена на 128 листах машинописного текста, состоит из введения, четырёх глав, выводов, практических рекомендаций. Содержит 17 рисунков, 8 таблиц. Список литературы включает 86 отечественных и 99 зарубежных источников.

Обследование тематических пациентов и анализ полученного материала были проведены лично автором.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа выполнена с 2005 по 2008 годы в СибГМУ на кафедре акушерства и гинекологии, в Центре женского здоровья ООО «МАДЕЗ», на базе клинической, биохимической, патологоанатомической лабораторий СибГМУ, иммунологической и лаборатории ПЦР-диагностики НПО «ВИРИОН», бактериологической лаборатории Центра гигиены и эпидемиологии ТО.

В соответствии с поставленными задачами под наблюдением находилось 106 женщин с хроническим эндометритом в возрасте от 18 до 42 лет.

Дизайн исследования был построен таким образом, что все пациентки с верифицированным диагнозом хронический эндометрит методом конвертов были разделены на 2 группы. I группа - 52 пациентки, которым проведено традиционное лечение ХЭ. II группа - 54 пациентки, которым был предложен метод комбинированной

терапии с использованием низкочастотного ультразвука и полиаденилуредиловой кислоты.

Для отбора пациенток, участвующих в исследовании, были разработаны критерии включения и исключения.

Критерии включения: письменное согласие пациентки на данное исследование, пациентки с гистологически верифицированным диагнозом - хронический эндометрит и с нарушением репродуктивной функции (бесплодие, невынашивание беременности, неудачные попытки ЭКО), отсутствие тяжелой экстрагенитальной патологии, онкологических заболеваний в настоящее время и в анамнезе, отсутствие туберкулеза в настоящее время и в анамнезе, отсутствие инфекций, передаваемых половым путем и острых инфекционных заболеваний, отсутствие гормонального дисбаланса.

Критерии исключения: несоответствие критериям включения, одновременное участие в другом клиническом исследовании, участие в клиническом исследовании других препаратов в течение последних 30 дней, выявленная во время обследования экстрагенитальная патология в стадии субкомпенсации и декомпенсации, несогласие или отказ пациентки от обследования.

В работе использованы анамнестические, клинические, лабораторные, инструментальные и статистические методы исследования. Обследование пациенток проводилось последовательно в соответствии с разработанной тематической картой. Клинические и параклинические исследования выполнялись до и через 3 месяца после лечения. Отдаленные результаты лечения (частота наступления беременности) оценивались в течение 6 мес. В случае наступления беременности наблюдение проводилось до родов.

I группе - 52 пациенткам проведено общепринятое лечение ХЭ. На первом этапе лечения с учетом результатов микробиологического исследования применялись этиотропные препараты: сочетание метронидазола 500 мг и офлоксацина по 400 мг 2 раза в сутки или метронидазола и цефалоспоринов в/в, в течение 7 дней. Назначался также человеческий интерферон-альфа 500000 ЕД, 1 раз в день, вагинально в течение 10 дней. При нарушении микрофлоры влагалища назначали комбинированные препараты для местного применения (клотримазол, нифурател в сочетании с нистатином).

На восстановительном этапе лечения (через 5 суток) применяли метаболическую терапию: актовегин по 1 драже 2 раза в сутки в течение 25 дней, вобензим по 3 драже 3 раза в сутки 14-21 день (В.И.

Кулаков, А.В. Шуршалина, 2006). Всем пациенткам назначали заместительную гормональную терапию (эстрадиола валерат 2,0 мг + норгестрел 0,5 мг) на 3 менструальных цикла, начиная с 1 дня менструального цикла (В.И. Бодяжина, 1978; В.П. Сметник, Л.Г. Тумилович, 2003).

II группе -54 пациенткам был предложен метод комбинированной терапии с использованием низкочастотного ультразвука (аппарат Гинетон – 2, ГОСТ Р 50267.0-92 (МЭК 601-1-88)) и полиаденилуредиловой кислоты. Перед процедурой осуществляли обработку наружных половых органов 0,5% спиртовым раствором хлоргексидина. Затем проводили ультразвуковую обработку влагалища через промежуточный раствор антисептика с целью его санации. В полость влагалища вводили расширитель – ограничитель влагалищный с расправлением складок слизистой влагалища. Полость заполняли водным раствором хлоргексидина 0,02%, вводили волновод-инструмент и осуществляли первичную санацию влагалища и влагалищной части шейки матки путем их озвучивания в течение 60 секунд, с частотой ультразвуковых колебаний 26,5 кГц и амплитудой колебаний излучающего торца волновода-инструмента 60 мкм. После окончания процесса отработанный раствор эвакуировали из влагалища.

На следующем этапе проводили низкочастотное озвучивание эндометрия через лекарственное вещество (полиаденилуредиловую кислоту – полудан в дозе 100Ед, разведенных в 5 мл стерильного раствора для инъекций), с целью создания депо данного препарата в эндометрии в течение 60 сек в непрерывном режиме, с частотой ультразвуковых колебаний 26,5 кГц и амплитудой колебаний излучающего торца волновода-инструмента 50 мкм. Лечение больных по предлагаемому способу проводили в утренние часы, через 1,5 – 2 часа после еды, один раз в день в течение пяти дней, с 6 по 10 день менструального цикла.

Анамнестические данные, жалобы, результаты клинического и гинекологического обследования в обеих группах до лечения были сопоставимы. При сборе анамнеза учитывалось следующее: длительность бесплодия, количество беременностей, родов, искусственных и самопроизвольных прерываний беременности, неудачных попыток ЭКО.

При оценке жалоб обращали внимание на боли различной локализации и интенсивности, нарушение менструального цикла по типу менометроррагий, патологические бели.

Всем пациенткам проводили клинико-лабораторные исследования, которые включали в себя: микроскопию окрашенных по Граму мазков из заднего свода влагалища и цервикального канала (оценка степени чистоты влагалищного секрета проводилась по методу А.Ф. Маун-Неурлейн (1910)), бактериологическое исследование мазков из цервикального канала для идентификации УПФ. Исключение специфического ХЭ проводили путём выявления ДНК ВПГ, ЦМВ, хламидий, генитальных уреоплазм и микоплазм в соскобе из цервикального канала, производили методом ПЦР с использованием наборов реагентов фирмы «ДНК-технология» (Россия).

Ультразвуковое исследование (УЗИ) органов малого таза, проводили всем женщинам в раннюю фолликулиновую фазу. Использовали аппарат Simens G50 (Германия), вагинальный датчик 6,5 МГц. Результаты интерпретировали по стандартной методике.

Всем пациенткам проводили забор эндометрия для гистологического исследования и количественного содержания в нем иммуноглобулинов. Биоптат эндометрия получали либо при гистероскопии с использованием гистероскопа Karl Storz (Германия) под внутривенным наркозом (рекофол), либо амбулаторно путем вакуум – аспирации, с использованием кюретки Pipelle de Cornie, с парацервикальной анестезией 2% раствором лидокаина на 7 – 10 день менструального цикла. Препараты эндометрия окрашивались гематоксилином-эозином по общепринятой методике (Волков О.В., Елецкий Ю.К., 1971).

Для исключения трубного фактора бесплодия всем пациенткам проводилась лапароскопия с хромогидротубацией с использованием лапароскопа Karl Storz (Германия) под эндотрахеальным наркозом или компьютерная кимопертубация (ДЛТБ – 01, Россия) с парацервикальной анестезией 2% раствором лидокаина на 10-12 день менструального цикла или учитывались результаты ранее проведенного обследования.

Для исключения эндокринного фактора бесплодия и невынашивания беременности проводилось исследование гормонов (ФСГ, ЛГ, эстрадиола, ПРЛ, ТТГ, прогестерона, тестостерона, ДЭА-

S) в сыворотке крови методом ИФА с использованием наборов фирмы «Алкор Био», Россия.

Исследование иммуноглобулинов G, M и A в гомогенате эндометрия проводили методом ИФА с использованием наборов фирмы «Вектор-бест», Россия. Определение иммуноглобулинов IgA, IgG и IgM проводили методом одномерной радиальной иммунодиффузии по Манчини (Петров Р.В., Хаитов Р.М., Пинегин Б.В., 1994). Строили на полулогарифмической шкале калибровочную кривую, на которой откладывали значения диаметра колец испытуемых сывороток. Концентрацию иммуноглобулинов IgA, IgG и IgM определяли по оси ординат и выражали в мг/мл (Петров Р.В., Хаитов Р.М., Пинегин Б.В., 1994).

Обработка полученных данных проведена в программном пакете «Statistica 6.0» для Windows. Для оценки различий между показателями, полученными в динамике терапии, в одной и той же группе пациенток, применен критерий Уилкоксона для парных сравнений. Для сравнения отличий между группами – критерий Манна-Уитни. Для оценки частоты спонтанных беременностей строили накопленную пропорцию по методу Каплана-Майера, отличия сравнивали при помощи теста Gehan (Гланц С., 1998).

Весь материал получен и проанализирован автором лично.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Группы I и II были сопоставимы по средним величинам основных анамнестических показателей. Так, средний возраст в группах достоверно не отличался, и составлял в I группе $29,12 \pm 1,8$, во II - $29,42 \pm 1,7$ лет. Отсутствие беременности спустя 12 месяцев регулярной половой жизни без контрацепции, нами констатировано в 15 (28,8%) и 16 (29,6%) случаях, более длительный срок отсутствия беременности наблюдался у 37 (71,2%) и 38 (70,4%) соответственно. В среднем срок отсутствия беременности составлял в основной группе $3,14 \pm 0,32$, а в группе сравнения $3,22 \pm 0,29$ лет. У женщин в обеих группах имелось от 0 до 4 беременностей (в среднем $2,06 \pm 0,08$ и $2,11 \pm 0,12$ соответственно), при этом из них $0,66 \pm 0,07$ и $0,69 \pm 0,07$ закончились родами, $1,52 \pm 0,34$ и $1,55 \pm 0,29$ самопроизвольными выкидышами, а $1,49 \pm 0,26$ и $1,47 \pm 0,33$ соответственно – искусственным прерыванием беременности. Неудачные попытки ВРТ имелись у 7 (13,4%) женщин I группы и у 8 (14,8%) женщин II группы. Первичное бесплодие наблюдалось у 15 (28,8%) женщин I

группы и у 14 (25,9%) – II группы. Соответственно, вторичное бесплодие наблюдалось у 37 (72,2%) и у 40 (74,1%) пациенток.

Основными жалобами пациенток при обследовании до лечения были боли различной локализации и интенсивности (у 14 женщин (26,92%) в I группе и у 15 женщин (27,78%) – во II), иногда с иррадиацией в область прямой кишки, внутреннюю поверхность бедер. У 82 женщин (77,36%) выявлены нарушения менструальной функции, проявляющиеся в виде менометроррагии у 40 (76,9%) в I группе и у 42 женщин (77,77%) – во II группе. Жалобы на патологические бели присутствовали в 56,6% случаев и встречались с одинаковой частотой в обеих группах. Таким образом, анамнестические данные и жалобы в группах были сопоставимы.

Проведенная комбинированная терапия больных с ХЭ (II группа) позволила быстрее по сравнению с традиционной терапией (I группа) добиться улучшения состояния больных, что проявлялось улучшением общего самочувствия, исчезновением болевого синдрома или уменьшением его интенсивности, более быстрым исчезновении общих клинических симптомов данного заболевания.

В первой группе, где применялось традиционное лечение, боли внизу живота наблюдались у 14 человек (26,92%), а после лечения – у 6 (11,54%). Во второй группе боли наблюдались у 15 женщин (27,78%), а при применении комбинированной терапии лишь у 2 (3,7%), что значимо меньше, чем в I группе ($p=0,04768$).

Динамика других жалоб в группах так отчетливо не отличалась, по всей вероятности, в силу полиморфности их причин. Если рассматривать такой показатель, как патологические бели, то под влиянием лечения данный показатель уменьшился в обеих группах практически одинаково, в I группе они наблюдались до лечения у 29 (55,77%), после лечения – у 10 (19,23%) ($p=0,0178$, по сравнению с исходным состоянием), во II группе – у 31 (57,41%) и у 10 (18,52%) ($p=0,0196$, по сравнению с исходным состоянием), что, в свою очередь может быть объяснено сопоставимостью примененных методов лечения в отношении данного проявления заболевания. Менометроррагии наблюдались в I группе у 40 (76,9%) женщин, то после лечения они сохранились у 12 (23,1%), при этом во II группе до лечения они наблюдались у 42 (77,77%), а после – у 11 (20,37%). В обеих группах произошло одинаковое снижение частоты нарушения менструальной функции. Длительная и часто бессимптомная персистенция инфекционных агентов в эндометрии

приводит к выраженным изменениям в структуре ткани, вызывает нарушение пролиферации и нормальной циклической трансформации ткани. Таким образом, можно предположить, что комбинированная терапия (II группа), восстанавливает менструальную функцию, так как может оказывать влияние на структуру эндометрия, а при традиционной терапии (I группа), включающей в себя применение гормональных препаратов улучшение менструальной функции во время лечения обусловлено упорядочением циклических процессов десквамации и регенерации в эндометрии.

Анализ данных бактериоскопии отделяемого цервикального канала в процессе лечения ХЭ показал, что применение комбинированной терапии способствовало значимому ($p=0,03112$) снижению частоты *Candida albicans*: в основной группе произошло снижение частоты их обнаружения с 17 (31,5%) до 1 (1,85%), в то время как при стандартной терапии частота снизилась с 16 (30,77%) до 5 (9,62%). В обеих группах произошла элиминация (по данным микроскопии) из слизи цервикального канала таких возбудителей, как *Gardnerella vaginalis*. Таким образом, можно сделать вывод, что в отношении клинической картины ХЭ и бактериоскопии отделяемого цервикального канала по эффективности сравниваемые методы лечения в основном сопоставимы, однако, комбинированная терапия с применением НчУЗ и внутриматочного введения полудана повышает эффективность лечения за счёт снижения побочных эффектов, связанных с применением антибиотиков, а также за счёт качественной санации органов малого таза. При применении стандартного лечения у 31 (59,62%) пациенток наблюдались такие побочные явления, как тошнота, рвота, диарея, головная боль, аллергические и местные реакции.

При бактериологическом исследовании до лечения был выявлен полимикробный пейзаж, представленный, в основном, факультативными анаэробами в различных ассоциациях с превалированием в более чем в половине случаев стафилококков, стрептококков, энтерококков. Полученные нами данные позволяют говорить о вытеснении условно-патогенными микроорганизмами других членов микробного сообщества (*Lactobacillus* spp., *Prevotella* spp., *Micrococcus* spp., *Propionibacterium* spp., *Veilonella* spp., *Eubacterium* spp. и т.д.), что приводит к развитию дисбиоза. Известно, что при дисбиозе создаются условия, способствующие

распространению микроорганизмов выше слизистой пробки цервикального канала. Кроме этого, микроорганизмы, доминирующие при дисбиозе, обладают выраженной способностью выделять многочисленные протеолитические ферменты, факторы адгезии, иммуносупрессивные субстанции, которые сказываются на клинических результатах лечения ХЭ (Шуршалина А.В., Дубницкая Л.В., 2005, Коган Е.А., Силантьева Е.С., Шуршалина А.В. и др., 2006; Шуршалина А.В., 2007).

Бактериологическое исследование выявило у 45 (86,4%) пациенток I группы и у 46 (85,19%) пациенток II группы полимикробный пейзаж, представленный, в основном, условно-патогенной флорой в различных ассоциациях с преобладанием энтерококков, *E.coli*, стафилококков и в ряде случаев стрептококков. Анализ показывает, что применение комбинированной терапии способствует статистически значимо выраженной санации: после лечения условно-патогенная флора при бактериологическом исследовании наблюдалась в I группе у 24 человек (46,15%), а во второй – у 12 (22,22%), ($p=0,00837$).

Применение комбинированной терапии способствовало улучшению структурных, морфологических и иммунологических показателей эндометрия у женщин.

Исходно расширение полости матки по данным УЗИ наблюдалось у 32 (61,54%) женщин в I группе, у 34 (62,96%) во II группе. После проведенной терапии расширение полости матки в I группе обнаруживалось у 24 (46,15%), а во второй – у 10 (18,52%) пациенток, что статистически значимо меньше ($p=0,02241$). Неоднородность структуры эндометрия по данным УЗИ наблюдалось у 32 (61,54%) женщин в I группе, у 34 (62,96%) во II группе. После проведенной терапии неоднородность структуры эндометрия в I группе обнаруживалось у 21 (40,38%), а во второй – у 14 (25,93%) пациенток, что статистически значимо меньше ($p=0,01117$). Таким образом, можно сделать вывод о том, что комбинированная терапия ХЭ с применением НчУЗ и внутриматочного введения полудана способствует более частой нормализации структуры эндометрия, определяемой при помощи УЗИ, чем стандартная терапия.

С практической точки зрения большой интерес представляет определение количественного состава иммуноглобулинов в аспирате из полости матки, так как этот метод обладает меньшей инвазивностью и может выполняться в амбулаторных условиях,

причём многократно (Yudin MN, Hillier SL, Wiesenfeld HC, et al., 2003). Это, в отличие от морфологического исследования более удобно в плане контроля над эффективностью лечения. Анализ результатов в нашем исследовании позволил обнаружить довольно существенные корреляции содержания иммуноглобулинов в аспиратах с клинической, инфекционной, инструментальной и гистологической картиной. Так, исходно концентрация IgG в среднем составляла в I группе $4,17 \pm 2,64$ мг/мл, и во II группе - $4,21 \pm 2,57$ мг/мл. После лечения этот показатель в I группе достоверно не изменился – в среднем $3,09 \pm 2,83$ (то есть произошло некоторое снижение средней величины, но увеличение стандартного отклонения). Во II группе наблюдалось статистически значимое снижение, как средней величины, так и разброса значений – до $0,92 \pm 0,76$ мг/мл ($p=0,0014$), (рис.1).

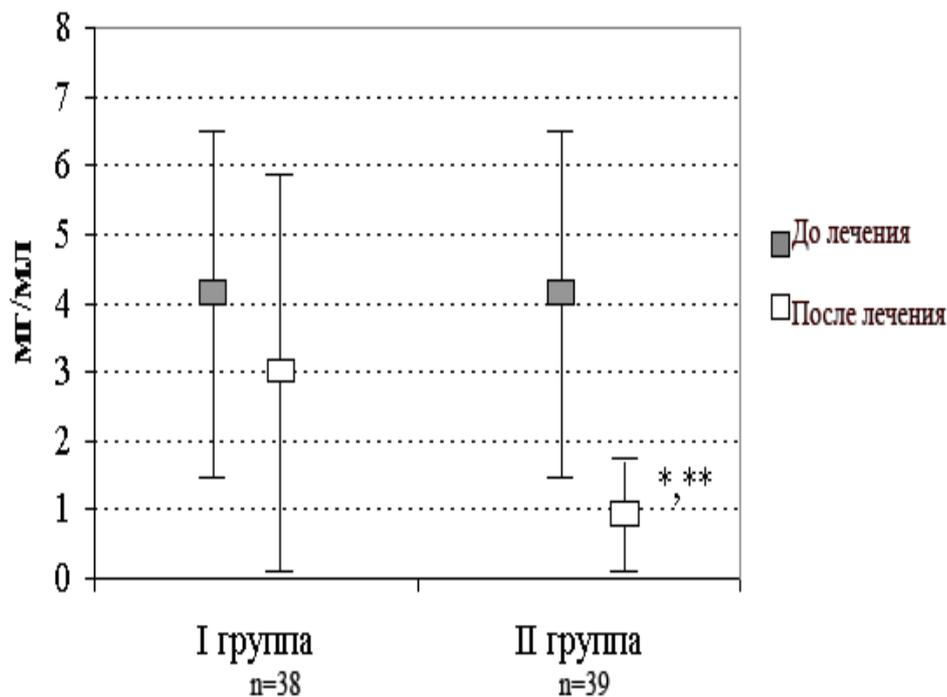


Рис. 1. Средняя концентрация IgG в гомогенате эндометрия. Примечание:
 * - $p < 0,05$ значимое отличие по сравнению с соответствующим процентом больных до лечения; ** - $p < 0,05$ – значимое отличие между группами

Аналогично, исходная концентрация IgA в среднем составляла в I группе $1,87 \pm 1,72$ мг/мл, и во II группе – $2,03 \pm 1,61$ мг/мл. После лечения этот показатель в I группе не изменился – в среднем

составляя $1,69 \pm 1,84$ мг/мл, а во II группе – статистически значимо снизилась, до $0,61 \pm 0,38$ мг/мл ($p=0,0020$), (рис.2).

Также и концентрация IgM, исходно составляющая в I группе $1,78 \pm 1,67$ мг/мл, во II группе $1,77 \pm 1,65$ мг/мл, после лечения в I группе не снизилась ($1,57 \pm 1,92$ мг/мл), а во II группе снизилась статистически значимо до $0,47 \pm 0,29$ мг/мл ($p=0,0007$), (рис.3).

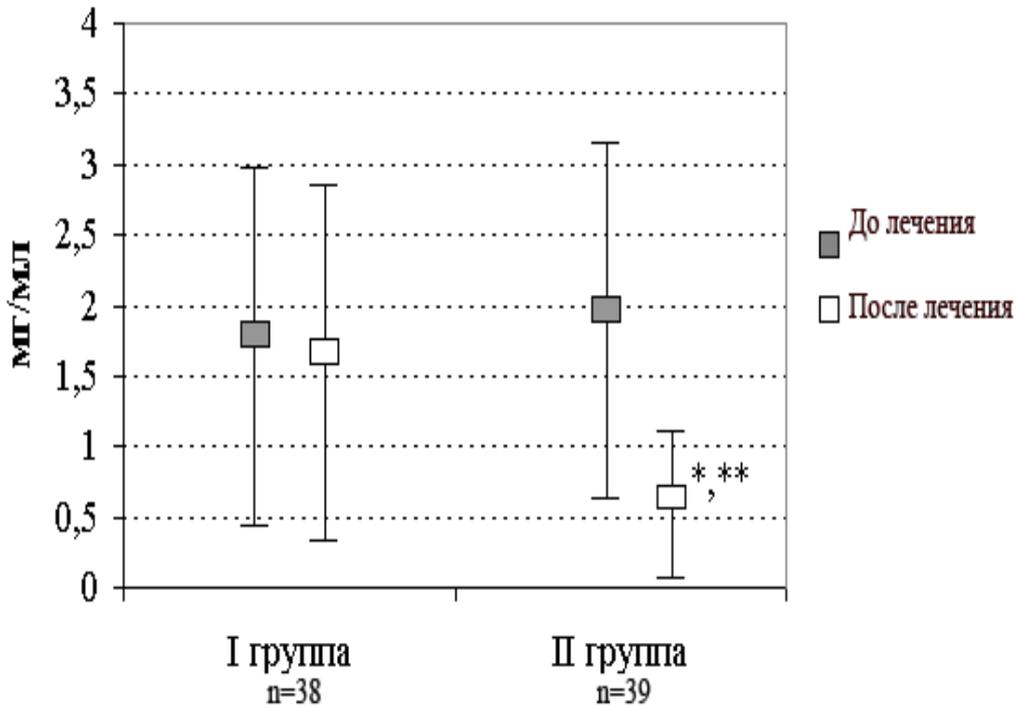


Рис. 2. Средняя концентрация IgA в гомогенате эндометрия. Примечание:
 * - $p < 0,05$ значимое отличие по сравнению с соответствующим процентом больных до лечения; ** - $p < 0,05$ - значимое отличие между группами

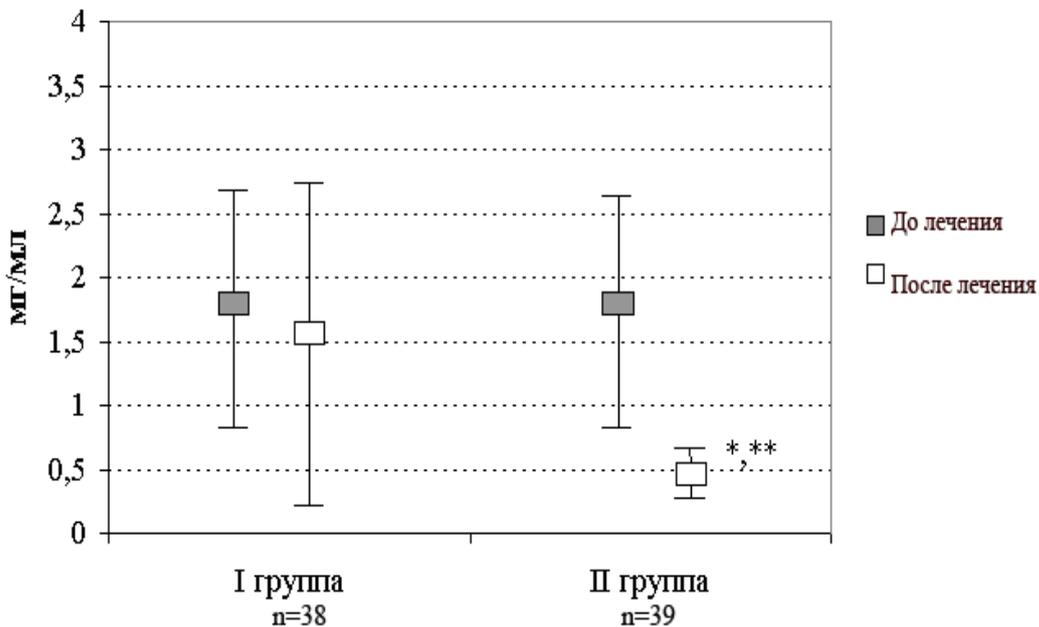


Рис. 3. Средняя концентрация IgM в гомогенате эндометрия. Примечание: * - $p < 0,05$ значимое отличие по сравнению с соответствующим процентом больных до лечения; ** - $p < 0,05$ – значимое отличие между группами

Таким образом, определение количественного состава иммуноглобулинов в аспирате секрета эндометрия может не только служить диагностическим тестом хронического эндометрита, но и использоваться для контроля эффективности лечения данного заболевания.

Гистологически подтверждённый хронический эндометрит являлся критерием включения в исследование, лимфогистиоцитарная инфильтрация эндометрия наблюдалась у всех (100%) пациенток обеих групп. Чаще всего наблюдалась очаговая лимфогистиоцитарная инфильтрация эндометрия, в том числе вокруг желёз, также можно было обнаружить признаки васкулита, образование лимфоидных фолликулов (А.В.Кузнецова, 2000). После проведенного лечения лимфогистиоцитарная инфильтрация эндометрия по данным гистологического исследования, сохранялась в I группе у 31 (81,58%) женщин, а во II группе – у 8 (20,51%), что статистически значимо меньше ($p < 0.00001$). Таким образом, наиболее специфический признак ХЭ – лимфогистиоцитарная инфильтрация эндометрия – явно указывал на эффективность лечения. При этом комбинированная терапия с использованием НЧУЗ и внутриматочного введения полудана оказалась существенно эффективней, чем стандартная терапия.

Важным показателем, указывающим на причинно-следственную связь бесплодия и ХЭ у исследованных женщин, является такой показатель репродуктивной функции, как частота беременностей. Так к концу 6 месяца наблюдения в I группе у 15 женщин (28,85%) наступила желанная беременность. В то время как во II группе она наступила у 36 (66,66%) пациенток.

Статистическое исследование частоты беременностей проведено с помощью составления накопленной пропорции (по Каплану-Майеру). При этом законченными случаями считались те пациентки, у которых наступила беременность и не было её спонтанного прерывания, как минимум в первые 4 месяца. Результаты анализа представлены на рисунке 4. Как видно из данных, представленных на рисунке 4, частота наступления беременности во II группе достоверно выше, чем I группе ($p = 0,0157$).

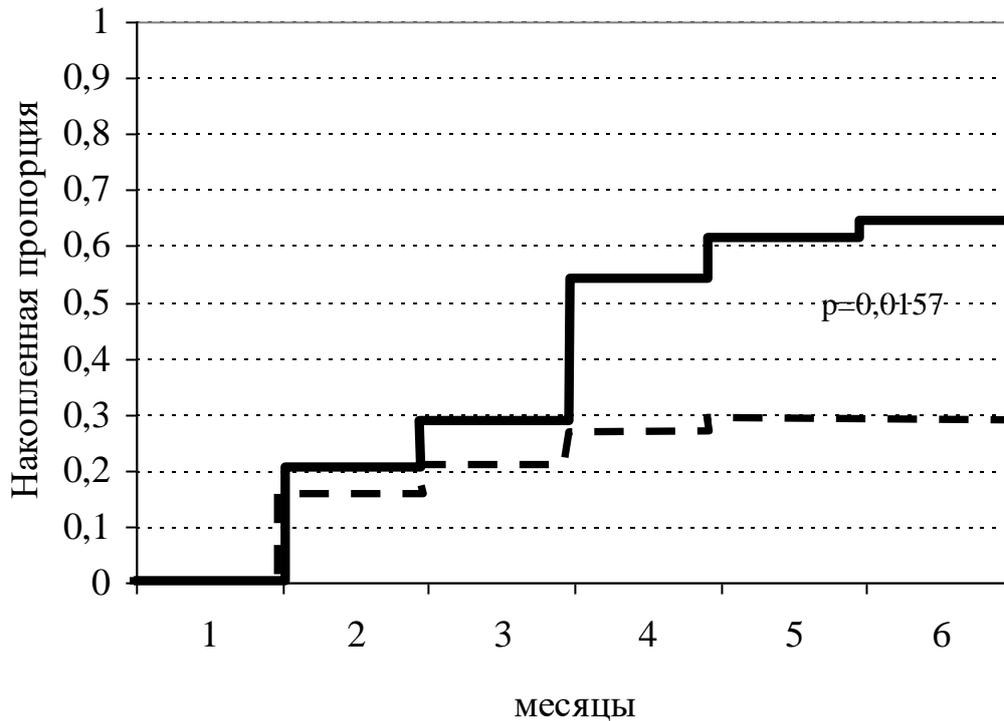


Рис. 4. Частота беременностей в исследованных группах (накопленная пропорция по Каплану-Майеру)

Примечание: пунктир – группа I, сплошная линия – группа II. p – значимое отличие по тесту Gehan

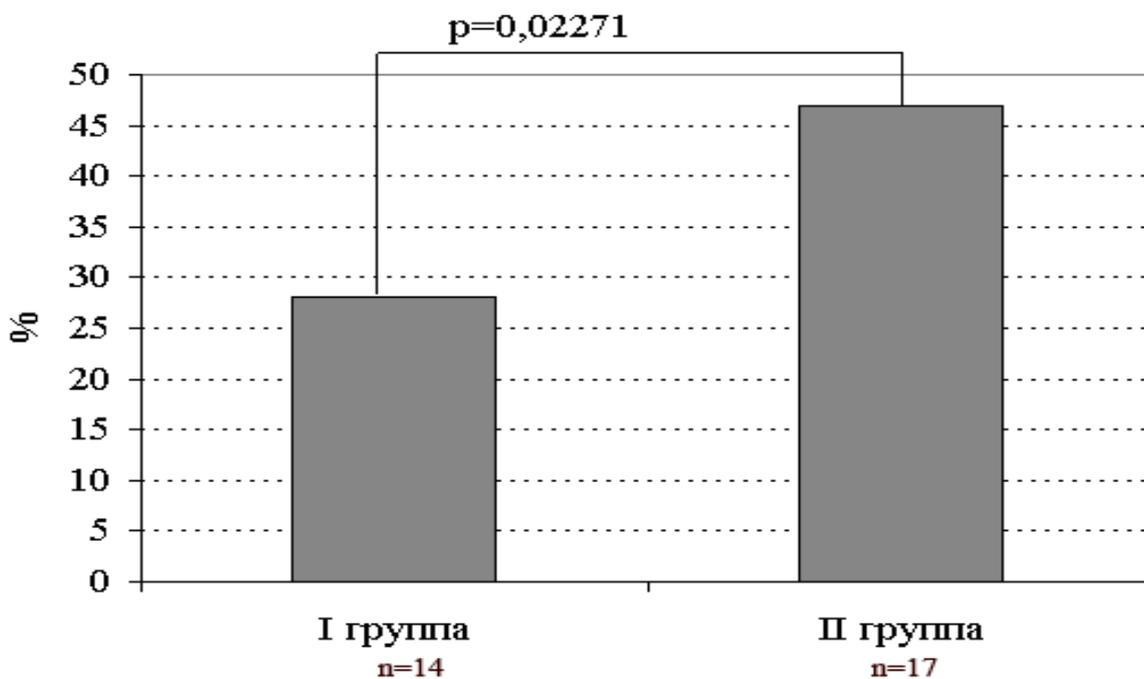


Рис. 5. Частота беременностей на одну попытку ВРТ, %

Не менее важным является и увеличение успешности вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). У 31 пациентки в обеих группах был выявлен трубный фактор бесплодия в сочетании с хроническим эндометритом, им было показано лечение бесплодия методом ВРТ. Всего предприняты попытки ВРТ после лечения ХЭ у 14 женщин I группы и у 17 женщин II группы. По данным, полученным в настоящей работе, из всех попыток ЭКО в I группе удачными были у 4 (28,57%), а во II – у 8 (47,05%), что статистически значимо чаще ($p=0,02271$), (рис 5). У 3 женщин в I группе беременность после ВРТ закончилась родами, у 1 наступило прерывание; во II группе – у 6 женщин – закончилась родами и у 2 – спонтанное прерывание. При наблюдении за всеми беременными в I группе прерывание беременности до 12 недель произошло у 5 женщин, а во II группе – только у 7, что статистически значимо реже ($p=0,02034$), (табл. 1). Во II группе беременность закончилась родами у 36 женщин из 44 (81,82%), в то время как после стандартного лечения ХЭ - у 13 из 19 пациенток (68,42%), ($p=0,04219$).

Таблица 1

Течение и исходы беременностей, наступивших после лечения хронического эндометрита

Показатель	I группа, n=19		II группа, n=44	
	n	%	n	%
Развитие истмико-цервикальной недостаточности	2	10,52	5	11,36
Роды	13	68,42	36	81,82*
Спонтанное прерывание беременности	5	26,31	7	15,9*
Неразвивающаяся беременность	0	0	1	2,27
Внематочная беременность	1	5,26	0	0

Примечание: * - $p<0,05$

Таким образом, комбинированная терапия с использованием НчУЗ и внутриматочного введения полудана в большей степени, чем стандартная терапия, восстанавливает репродуктивную функцию у женщин с ХЭ. Проведение патогенетически обоснованной комбинированной терапии ХЭ у женщин с нарушениями репродуктивной функции позволяет восстановить структуру и функциональный потенциал эндометрия, а также нивелировать локальные факторы, препятствующие наступлению и прогрессированию беременности.

ВЫВОДЫ

1. Метод комбинированной внутриматочной терапии полиаденилуециловой кислотой в сочетании с низкочастотным ультразвуком позволяет быстрее на 1-2 месяца добиться улучшения состояния больных при достоверно меньшей частоте побочных эффектов. Частота наличия болевого синдрома при использовании этого метода сокращается с 27,8% до 3,7%.

2. Комбинированная внутриматочная терапия способствует более эффективной, чем стандартная терапия, санации органов малого таза: после лечения в два раза чаще наблюдается I степень чистоты влагалища, частота обнаружения условнопатогенной флоры содержимого цервикального канала после лечения в среднем на 20% ниже.

3. При использовании комбинированного лечения полиаденилуециловой кислотой в сочетании с низкочастотным ультразвуком наблюдается на 25% чаще восстановление нормальной эхо-структуры эндометрия и размеров полости матки через 3 месяца после лечения.

4. Через 3 месяца после комбинированной внутриматочной терапии воспалительная инфильтрация эндометрия сохраняется в 20,5% случаев, что статистически значимо реже, чем после стандартной терапии, когда морфологическая картина хронического эндометрита сохраняется в 81,6%.

5. Определение количественного состава иммуноглобулинов в аспирате эндометрия может использоваться для контроля эффективности лечения данного заболевания. Комбинированная терапия способствует снижению в эндометрии IgG в 4,5 раза, IgA в 3,3 раза и IgM в 3,7 раза.

6. Метод комбинированной внутриматочной терапии полиаденилуредиловой кислотой в сочетании с низкочастотным ультразвуком эффективней, чем стандартное лечение восстанавливает репродуктивную функцию женщин с хроническим эндометритом, повышая частоту наступления желанной беременности в два раза, частоту беременностей на одну попытку вспомогательных репродуктивных технологий на 20%, доношивания и родов на 13%.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для лечения ХЭ необходимо применять озвучивание эндометрия через промежуточную лекарственную среду (полудан). Перед процедурой осуществляется обработка наружных половых органов 0,5% спиртовым раствором хлоргексидина с целью санации. Затем осуществляют ультразвуковую обработку влагалища через промежуточный раствор антисептика с целью его санации, в течение 60 секунд, с частотой ультразвуковых колебаний 26,5 кГц и амплитудой колебаний излучающего торца волновода-инструмента 60 мкм. На следующем этапе осуществляется озвучивание эндометрия через лекарственное вещество (полудан – 100Ед), в течение 60 сек. в непрерывном режиме, с той же частотой и амплитудой колебаний волновода-инструмента. Лечение больных по предлагаемому способу проводится один раз в день в течение пяти дней, с 6 по 10 день менструального цикла. На восстановительном этапе лечения применяют лекарственные препараты, как при традиционном лечении ХЭ.

2. Для контроля над эффективностью лечения целесообразно определение количественного состава иммуноглобулинов в аспирате из полости матки через 3 месяца после лечения. Этот метод обладает меньшей инвазивностью по сравнению с биопсией, и может выполняться многократно в амбулаторных условиях.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Спирина, Ю.В. Эффективность комплексного внутрисполостного применения низкочастотного ультразвука и иммуномодулятора в терапии хронического эндометрита / Ю.В. Спирина // Науки о человеке: материалы VIII конгресса молодых ученых и специалистов / Сибирский гос. мед. ун-т. – Томск, 2007. – С. 160-161.
2. Спирина, Ю.В. Эффективность комплексной внутрисполостной терапии полуданом и низкочастотным ультразвуком при лечении хронического эндометрита у женщин с бесплодием / Ю.В. Спирина, И.Д. Евтушенко // Материалы IX Всероссийского научного форума «МАТЬ И ДИТЯ». - Москва, 2007. – С. 524.
3. Спирина, Ю.В. Комплексная терапия хронического эндометрита у женщин с бесплодием / Ю.В. Спирина // Материалы международной практической конференции «Иммунологические аспекты репродукции человека». – Новосибирск, 2008. – С. 17-18.
4. Спирина, Ю.В. Комбинированная терапия хронического эндометрита при подготовке к экстракорпоральному оплодотворению / Ю.В. Спирина // Науки о человеке: материалы IX конгресса молодых ученых и специалистов/ Сибирский гос. мед. ун-т. – Томск, 2008. – С. 76-77.
5. Спирина, Ю.В. Подготовка эндометрия у женщин с хроническим эндометритом в программах ВРТ / Ю.В. Спирина, И.Д. Евтушенко // Материалы XVIII международной конференции РАРЧ «Репродуктивные технологии сегодня и завтра». – Самара, 2008. – С. 53 – 54.
6. Спирина, Ю.В. Терапия хронического эндометрита у женщин с бесплодием / Ю.В. Спирина, И.Д. Евтушенко // Материалы IV съезда акушеров-гинекологов России. – Москва, 2008. – С.484.
7. Спирина, Ю.В. Подготовка пациенток, страдающих хроническим эндометритом к программам вспомогательных репродуктивных технологий / Ю.В. Спирина, И.Д. Евтушенко // Сибирский медицинский журнал. – 2008. – Т. 23, № 4. – С. 84-85.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ХЭ – хронический эндометрит
ВМС – внутриматочное спираль
ЭКО – экстракорпоральное оплодотворение
НБ – невынашивание беременности
PEACH – Pharma Economic Assessment Congestive Heart
НчУЗ – низкочастотный ультразвук
Jg - иммуноглобулин
ПЦР – полимеразная цепная реакция
ВРТ – вспомогательные репродуктивные технологии
УПФ – условнопатогенная флора
ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота
ВПГ – вирус простого герпеса
ЦМВ - цитомегаловирус
УЗИ – ультразвуковое исследование
ФСГ – фолликулостимулирующий гормон
ЛГ – лютеинизирующий гормон
ПРЛ - пролактин
ТТГ – тиреотропный гормон
ДЭА-S – дегидроэпиандростерона сульфат
ИФА – иммуноферментный анализ
СибГМУ – Сибирский государственный медицинский университет
РАРЧ – Российская ассоциация репродукции человека

Подписано в печать 29 января 2009 г.

Тираж 100 экз. Заказ № 95.

Отпечатано в Томском государственном университете систем
управления и радиоэлектроники
634050 г. Томск, пр. Ленина, 40