

ЭНДОМЕТРИТ ПРИ ПОДГОТОВКЕ ПАЦИЕНТОК К ПРОГРАММАМ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ

ENDOMETRITIS IN PREPARATION OF PATIENTS TO PROGRAMS OF SUBSIDIARY REPRODUCTIVE TECHNOLOGIES

**V. Gurieva
E. Kurguskina**

Summary. The article presents clinical data of the effectiveness of therapy of patients with chronic endometritis in preparation for IVF programs with the help of low-dose ozone therapy and photodynamic therapy using radachlorophyll-containing drugs. The study included 127 patients with tubal peritoneal infertility and chronic endometritis, confirmed morphologically. A more pronounced effectiveness of pregravid preparation in patients with a combination of low-dose ozone and photodynamic therapy was established.

Keywords: morphostructure of endometrium, failure of IVF, ozonotherapy, radachlorophyll, laser illumination, luminescent spectroscopy.

Гурьева Валентина Андреевна

*Д.м.н., профессор, ГБОУ ВО «Алтайский
государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Барнаул, Россия
vgurjeva@yandex.ru*

Кургускина Екатерина Александровна

*Аспирант, ГБОУ ВО «Алтайский государственный
медицинский университет» Министерства
здравоохранения Российской Федерации, Барнаул, Россия
kat-kurguskina@yandex.ru*

Аннотация. В статье представлены клинические данные эффективности терапии пациенток с хроническим эндометритом при подготовке к программам ЭКО с помощью низкодозированной озонотерапии и фотодинамической с применением радахлорофиллсодержащих препаратов. В исследование вошли 127 пациенток с трубно-перитонеальным бесплодием и хроническим эндометритом, подтвержденным морфологически. Установлена более выраженная эффективность прегравидарной подготовки у пациенток при сочетании низкодозированного озона и фотодинамической терапии.

Ключевые слова: морфоструктура эндометрия, неудачи ЭКО, озонотерапия, радохлорофилл, лазерное облучение, люминесцентная спектроскопия.

Актуальность

Вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ) стали рутинной процедурой в борьбе с бесплодием. Их эффективность зависит от многих факторов, но ведущими являются — состояние эндометрия и качество эмбрионов. Неудачи в программах ВРТ заставляют ученых во всем мире искать все новые способы их преодоления. Хронический эндометрит (ХЭ) в структуре внутриматочной патологии среди пациенток с бесплодием занимает лидирующее место — от 60–70% [2,11]. Стандартные протоколы ведения данных женщин, по многим исследованиям [5,10] не дают высокой эффективности в восстановлении структурно-функционального состояния эндометрия. В последние годы всё чаще применяются немедикаментозные методы лечения благодаря их возможности целенаправленно воздействовать на патологический очаг, дозирование физико-химического воздействия, повышение адаптационных возможностей при минимальном риске развития побочных реакций.

Применение системной низко дозированной озонотерапии при ХЭ оправдано прежде всего многофакторным воздействием озона на организм, включая активацию саногенетических факторов, способствующих

восстановлению морфоструктуры эндометрия [4,8,12]. Фотодинамическая терапия новый метод лечения ХЭ, однако уже успел хорошо зарекомендовать себя. Терапевтический эффект основан на воздействии светом на патологический очаг после введения в организм фотосенсибилизатора (Фотостима). Синглетный кислород, образующийся в процессе облучения оказывает цитостатический эффект, блокирующий интерлейкиновый каскад, продуктивное воспаление, что в последующем приводит к восстановлению структуры и функции эндометрия. [3,6]

Цель исследования

Оценка эффективности прегравидарной подготовки с помощью сочетания озона и «Радохлорофилла-С» активированного лазерным облучением у женщин с хроническим эндометритом в программах ЭКО.

Материалы и методы

В исследование вошли 127 пациенток, обратившихся с диагнозом — трубно-перитонеальное бесплодие за помощью в период с 2016 по 2017 год в Барнаулский центр репродуктивной медицины сети «Мать и дитя». У всех пациенток групп сравнения с трубно-пе-

Таблица 1. Результативность терапии в группах клинических наблюдений по результатам УЗИ, доплерометрии и ЦДК.

сравнение с контролем (после лечения)	1 группа	2 группа	3 группа	P (<0,05) критерий дос-ти		
				1гр/ 2 гр	1гр/ 3 гр	2 гр/ 3 гр
М-эхо (мм)	7,87±0,2	8,0±0,2	8,41±0,5	0,989	0,176	0,398
ИР в маточной артерии на 19–21 день м.ц.	0,83±0,2	0,84±0,2	0,83±0,2	0,457	1,000	0,519
МАС (см/с) маточной артерии на 19–21 день м.ц.	50,7 ±0,2	50,1 ±0,2	51,0±0,2	0,823	0,714	0,031

ритонеальным бесплодием был диагностирован хронический эндометрит, подтвержденный морфологически. Пациентки были разделены на 4 группы в зависимости от проведенного лечения: 1-я группа женщин (n=20) в качестве прегравидарной подготовки получали курс системной низкодозированной озонотерапии № 7. У женщин 2-й группы (n=20) прегравидарную подготовку проводили с помощью фотодинамической терапии (ФДТ) путем приема энтерально природного фотосенсибилизатора «Радохлорофилла-С» (Фотостим). Разовые и суммарные дозы облучения выбирали индивидуально по совокупности исходных клинико-морфологических данных и результатов лазерной спектроскопии. В качестве базовой лечебно-диагностической установки использовали лазерный терапевтический излучатель с длиной волны 0,63 мкм и выходной мощностью 5–15 мВт — спектрометр Ин Спектр — М. У женщин 3-й (n=47) — группы прегравидарную подготовку проводили путем сочетанного применения озонотерапии и фотодинамической. Одновременно с внутриматочной активацией «Радахлорофилла С». Четвертую группу сравнения (n=40) составили женщины, которые не получали прегравидарную подготовку по разным причинам (не желание использовать процедуры или невозможность проведения в результате отдаленного места проживания).

Контроль эффективности терапии в группах сравнения осуществляли с помощью гемостазиологического исследования по критериям сосудисто — тромбоцитарного и фибринолитического звеньев системы гемостаза, показателям доплерометрии маточных артерий с помощью индекса резистентности (ИР) и максимальной артериальной скорости (МАС) и состояния микроциркуляции, для определения которой использовали экспресс-диагностику — люминисцентную лазерную спектроскопию (спектрометр ИнСпектр — М.), оценка состояния эндометрия также проводилась по динамике М — Эхо на фоне проводимой терапии. Оценочные критерии исследовали при первом посещении (перед началом терапии) и через 2 недели после последней процедуры.

Результаты исследования и обсуждение

Средний возраст пациенток составил 35,6± 7 лет, все пациентки имели в анамнезе неудачные попытки ЭКО и ПЭ (от 2 до 9 процедур ЭКО). В результате обследования выявлено, что у большинства пациенток в группах клинических наблюдений по данным спектроскопии отмечались низкие показатели метаболизма и структурно-функционального состояния эндометрия различной степени. Показатели интенсивности флюоресценции (пролиферации) при первичном обследовании не структурированы, не соответствовали дню менструального цикла, показатели аэробности (ведущий показатель, отражающий характеристику метаболизма) так же были снижены — 0,95±0,8 отн.ед и их конверсия отсутствовала (в норме индекс аэробности у женщин в интактной коже, как объекте сравнения, всегда выше 1,1 отн.ед, а при внутриматочном измерении всегда превышает таковой на 5–20% и более). Нормированный индекс микроциркуляции у пациенток так же был далеко от нормы и варьировал в диапазоне от 0,25–0,312 (в норме 0,6–0,7 отн.ед.). По данным ультразвукового исследования на 19–21 день м.ц. М-ЭХО в группах клинических наблюдений до лечения, в среднем, составили 6,1 мм, МАС — 49,5±0,3 см/с и ИР в маточной артерии находился в пределах 0,87 ±0,2.

Проведенная сравнительная оценка результатов эффективности в группах клинических наблюдений показала статистически более значимые улучшения в третьей группе с сочетанием двух методик. Так, при анализе данных микроциркуляции при проведении экспресс люминисцентной спектроскопии в первой группе выявлено улучшение процессов микроциркуляции с достоверной значимостью (0,250 до 0,450 отн.ед.), тогда как фотодинамическая терапия улучшила этот показатель до 0,420 отн.ед, в третьей группе этот показатель составил 0,495 отн.ед., что является нормой. Эти данные подтверждают и показатели ИР и МАС в маточной артерии по данным доплерометрии на 19–21 день м.ц.: озонотерапия улучшила эти показатели до 0,83±0,2 и 50,7 ±0,2 см/с соответственно, при ЦДК так же преобладали светлые оттен-

Таблица 2. Результативность терапии по критериям экспресс люминесцентной спектроскопии в группах клинических наблюдений.

Индекс азробности (оксигенация)	до лечения	после лечения	Группа сравнения (n = 40)	критерий достоверности P	
				до/ после	после лечения/ гр.сравнения
1 группа (n = 20)	0,98	1,14	1,07	0,000	0,001
2 группа (n = 20)	1,03	1,11		0,009	0,457
3 группа (n = 47)	1,01	1,21		0,000	0,000
Индекс пролиферации					
1 группа (n = 20)	1,04	1,13	1,02	0,000	0,004
2 группа (n = 20)	1,01	1,23		0,000	0,000
3 группа (n = 47)	1,03	1,25		0,000	0,000
Индекс микроциркуляции					
1 группа (n = 20)	0,254	0,446	0,269	0,000	0,000
2 группа (n = 20)	0,262	0,421		0,000	0,000
3 группа (n = 47)	0,274	0,495		0,000	0,000
Структурированность эндометрия (%)					
1 группа (n = 20)	10	35	10	0,059	0,168
2 группа (n = 20)	10	75		0,000	0,000
3 группа (n = 47)	10,6	76,6		0,000	0,000
Метаболизм (%)					
1 группа (n = 20)	10	35	10	0,059	0,168
2 группа (n = 20)	10	75		0,000	0,000
3 группа (n = 47)	10,6	76,6		0,000	0,000

ки, что говорит об улучшении кровотока матки, тонуса сосудистой стенки и их морфологического состояния, на фоне фотодинамической терапии ИР $0,84 \pm 0,2$, и МАС $50,1 \pm 0,2$ см/с при ЦДК значительных улучшений не выявлено, тогда как сочетанное лечение нормализовало оба этих показателя — $0,83 \pm 0,2$ и $51,0 \pm 0,2$ см/с. При ЦДК преобладали светлые оттенки, что говорит об улучшении кровотока матки, тонуса сосудистой стенки и их морфологического состояния. Результативность терапии в группах клинических наблюдений по результатам УЗИ, доплерометрии и ЦДК представлена в таблице 1.

Данные результаты подтверждают многофакторное воздействие низкодозированной озотерапии на все звенья многоступенчатого процесса гемостаза, оптимизацию ультраструктурных характеристик микроциркуляторного русла [4], «мягкого» антикоагулянтного эффекта. Фотодинамическая терапия не оказывает прямого воздействия на состояние микроциркуляции, незначительные улучшения этого показателя связаны, по нашему мнению, улучшением состояния стенок сосудов и морфофункционального состояния эндометрия.

Морфофункциональное состояние эндометрия оценивалось экспресс люминесцентной лазерной спектроскопией, которая позволяет оценить его состояние не инвазивным способом. Так, показатели интенсивности флюоресценции (пролиферации) под действием фотоди-

намической терапии нормализовались до нижней границы нормы, пролиферативная активность улучшилась на 38%, метаболизм и структурированность эндометрия пришли в норму у 45% женщин и, в целом, соответствовали дню цикла. Однако, процессы оксигенации повышались в среднем с 1,03 до 1,1 отн.ед, что является нижней границей нормы. Показатели пролиферации по данным спектральной диагностики в первой группе, в среднем, составили 1,13 (на 15%), структурированность и метаболизм эндометрия восстановились у 35% женщин, однако без достоверных различий. Наблюдалась положительная динамика оксигенации до 1,14 отн.ед. Пролиферативная активность в третьей группе после курса лечения по данным спектральной диагностики составила норму и увеличилась до 1,25 (на 53%) При этом наблюдалась положительная динамика оксигенации до 1,21 отн.ед., структурированность и метаболизм эндометрия восстановились у 75% женщин и соответствуют дню цикла на всем протяжении. Эти данные подтверждают и показатели М-ЭХО по УЗИ на 19–21 день менструального цикла. Так, при исходно низких показателях м-эхо во II фазу цикла в третьей группе до лечения — $6,1 \pm 0,2$ мм, (P 0,000) прирост м-эхо у пациенток данной группы был максимальным и составил 2,3 см, структура эндометрия у всех пациенток приобрела однородность, выявлено появление «трехслойности» в перивульварное окно, что говорит о нормализации процессов пролиферации и микроциркуляции эндометрия. При анализе результатов ультразвукового исследования

у женщин первой группы (системная низкодозированная озонотерапия) выявлено увеличение толщины эндометрия на 19–21 день менструального цикла до $7,87 \pm 0,2$ мм. (P 0,000) Улучшение морфофункционального состояния эндометрия в виде однородности экоструктуры эндометрия, наличие «трехслойности» в перивуляторное окно зафиксировано у 35% женщин, тогда как влияние озонотерапии на состояние микроциркуляторного русла было более значимым. После фотодинамической терапии с использованием природного фотосенсибилизатора «Рдахлорофилла С» по данным УЗИ имело место достоверное улучшение М-ЭХО с 6,3 мм до 8,0 мм (P 0,000), улучшилось морфофункциональное состояние эндометрия в виде однородности экоструктуры эндометрия, наличие «трехслойности» в перивуляторное окно зафиксировано у 56% женщин. Результативность проведенной прегравидарной подготовки по критериям экспресс люминесцентной спектроскопии в группах клинических наблюдений представлены в таблице 2.

После проведенной прегравидарной подготовки пациентки всех групп клинических наблюдений прошли лечение бесплодия с помощью экстракорпорального оплодотворения и переноса эмбрионов. В группах с монотерапией результативность программ ЭКО и ПЭ одинаковая — 35% (7) женщин имели положительный результат. После сочетанного лечения ХЭ 46,8% (22) пациенток забеременели. В контрольной группе этот показатель был самым низким — 25% (10). Результативность лечения оценивалась после срока беременности в 8–9 недель, беременности прекратившие свое развитие раньше этого срока нами не учитывались. Следует отметить, что все эти пациентки в анамнезе имели от 2 до 9 неудачных попыток ЭКО и ПЭ.

Проведенная сравнительная оценка результатов эффективности в группах клинических наблюдений показала статистически более значимые улучшения в третьей группе. Более выраженная эффективность на этапе прегравидарной подготовки с помощью сочетания методик озонотерапии и фотодинамической терапии с лазерным облучением эндометрия, вероятно, обусловлена вследствие прежде всего доказанного потенцирующего влияния низких доз озона на все этапы окислительного метаболизма, способствующего нивелированию энергетического дефицита [2,4], что было подтверждено в нашем исследовании. Также его мембраностабилизирующим эффектом,

высокой антиоксидантной активностью [7], оптимизацией ультраструктурных характеристик микроциркуляторного русла [4], «мягкого» антикоагулянтного эффекта, затрагивающего практически все звенья многоступенчатого процесса гемостаза [1,3]. Важен также иммуномодулирующий эффект воздействия озона [6]. Кроме этого озон, как кислородсодержащий препарат, интракорпорально активирует хлорофиллсодержащий препарат (фотостим) особенно в присутствии лазерного облучения.

Активированный путем лазерного облучения «Рдахлорофилл-С» комплексно оказывает иммуномоделирующее действие, имеет выраженный антимикробный эффект и при этом способствует активации клеточной пролиферации, активации и, в целом, структурированности метаболических и морфофункциональных процессов в эндометрии. Необходимо отметить, что в настоящее время получены успешные экспериментальные данные [9], показывающие эффект увеличения зоны подавления роста микроорганизмов, соизмеримое с использованием антибиотика (цефепима 30мг/мл) и, что не наблюдалось при применении не активированного препарата в различных концентрациях, в связи с чем эффект во второй группе можно объяснить дополнительным антимикробным эффектом «Фотостима», что не характерно для низкой концентрации озона, которую использовали в комплексной терапии пациенток второй группы, в связи с чем сочетание двух методик удачно дополняют друг друга, обеспечивая патогенетическую направленность терапии. [5,6]

Таким образом, сочетание низкодозированной озонотерапии с выраженными метаболическим, иммуномодулирующим воздействием и антимикробным эффектом активированного хлорофилла является патогенетическим методом у пациенток с хроническим эндометритом, на этапе прегравидарной подготовки к программам ЭКО. Использование люминесцентной спектроскопии (ЛЛД) в качестве мониторинга терапии оправдано в силу практической неинвазивности метода и широкой возможности оценки метаболического и структурно-функционального состояния эндометрия по критериям состояния аэробности, пролиферации, метаболизма и микроциркуляции. Диагностика относится к экспресс — методу, достаточно проста в использовании и интерпритации, может воспроизводиться многократно, отражая динамику течения реабилитационного процесса и условия планирования беременности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абубакирова А.М., Федорова Т. А., Фотеева Т. С. и др, «Применение медицинского озона в клинике акушерства и гинекологии» Акушерство и гинекологов, 2002 — St 6. — С- 5457
2. Вартанян Э.В., Мартышкина Е. Ю., Цатурова К. А. «Роль сочетанной патологии в неудачных протоколах ЭКО.» Акушерство, гинекология и репродукция. 2011; N4: с.40–43

3. Гурьева В.А., Дударева Ю. А. «Сравнительная характеристика исходов и осложнений беременности при лечении медицинским озоном на этапе прегравидарной подготовки. В сборнике: Немедикаментозные методы лечения и актуальные вопросы в акушерско-гинекологической практике Межрегиональная научно-практическая конференция. 2006. С. 25–26.
4. Гречканев Г.О. «Научное обоснование использования медицинского озона в комплексном лечении некоторых акушерских осложнений и гинекологических заболеваний». Дисс. докт. мед. наук. — Москва, 2003.
5. В.М. Зуев, Е. А. Калинина, М. Т. Александров, Ю. И. Пиманчева «Несостоятельный эндометрий в программах ЭКО: патогенез, диагностика и реабилитация» XXV Юбилейная международная конференция РАРЧ «Репродуктивные технологии сегодня и завтра» с 51–52
6. Зуев В.М. и др. Внутриматочная озонолазерная терапия хронических эндометритов. Материалы IV Всероссийской научно-практической конференции «Озон и методы эфферентной терапии в медицине», 2001, с. 108.
7. Козлов Д. В. Дозозависимый эффект озона на структурно-функциональные свойства мембран эритроцитов / Д. В. Козлов, К. Н. Конторщикова // Озон и методы эфферентной терапии в медицине: тез. докл. III Всерос. науч.-практ. конф. с междунар. участ. — Н. Новгород, 1998. — С. 14.
8. Конторщикова К.Н. // Озон в биологии и медицине. — Н. Новгород 1995 г.с.-8.
9. Хомерики Т.А., Бабынина Е. М., Кукушкин В. И., Кургускина Е. А. Хронический эндометрит и его роль в женском бесплодии//Сборник конкурсных работ международного интеллектуального конкурса студентов и аспирантов, Москва, 25 апреля 2016 г. С 236–266
10. Bocii V., Luzzi E., Cjradeschi F. et al. // J. Biol. Regul. Homeost. Agents. —1993 Vol. 7 № 4.Р. 133–138.
11. Doroszkewicz W., Sikorska I., Jankowski S.// Actamikrobiol. Pol.-1993.-Vol.42,№ 3–4. Р. 315–319.
12. Viebahn R. The use of ozone in medicine. 2nded.Heidelberg: Karl F. Haug Publishers,1994, I-178.

© Гурьева Валентина Андреевна (vgurjeva@yandex.ru), Кургускина Екатерина Александровна (kat-kurguskina@yandex.ru).
Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»



Алтайский государственный медицинский университет