

На правах рукописи

Скоропацкая Ольга Алексеевна

**ОПТИМИЗАЦИЯ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОГО ЭНДОМЕТРИТА У
ИНФЕРТИЛЬНЫХ ПАЦИЕНТОК С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ
ПРОЛОНГИРОВАННОГО КУРСА АМПЛИПУЛЬСТЕРАПИИ НА
РЕАБИЛИТАЦИОННОМ ЭТАПЕ**

14.01.01 Акушерство и гинекология

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, доцент
Яворская Светлана Дмитриевна

Иркутск – 2018

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, доцент

Яворская Светлана Дмитриевна

Официальные оппоненты:

Доктор медицинских наук, профессор,
ФГБОУ ВО «Иркутский государственный
медицинский университет» Министерства
здравоохранения Российской Федерации,
кафедра акушерства и гинекологии с курсом
гинекологии детей и подростков, заведующий

Флоренсов Владимир Вадимович

Доктор медицинских наук, доцент,
Иркутская государственная медицинская академия
последипломного образования – филиал
ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия
непрерывного профессионального образования»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации,
кафедра акушерства и гинекологии, заведующий

Крамарский Владимир Александрович

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «___» _____ 2018 г. в ___ часов на заседании диссертационного совета Д 001.038.02 при Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» по адресу: 664003 г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (664003 г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16) и на сайте <http://health-family.ru>

Автореферат разослан «___» _____ 2018 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
доктор биологических наук

Гребенкина Людмила Анатольевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования. Хронический эндометрит является частым заболеванием репродуктивных органов женщины (ХЭ) (Cicinelli E., 2010;). По данным литературы, частота данной патологии составляет от 3–73% (Артымук Н.В., 2010; Базина М.И., 2015; Болтовская М.Н. 2002). Считается, что хронический эндометрит, является единственной причиной бесплодия в 20%, невынашивания в 50% случаев (Серов В.Н., 2014; Гогсадзе Л. Г., 2013).

Проблеме хронического эндометрита посвящены многие фундаментальные исследования (Железнов Б.И., 1977; Кузнецова Т.А., 1997; Кузнецова А. В., 2001; Сухих Г. Т., 2013; Roy S., 2013; McQueen D.V., 2014). Разработана и успешно реализуется в практике программа этиотропного лечения ХЭ (Петров Ю. А. 2014; В.Е. Радзинский, 2016).

Однако, проведение только этиотропного лечения далеко не всегда ведет к полноценному восстановлению морфофункционального потенциала эндометрия, снижению аутоиммунной напряженности местного иммунитета (Романова Е.И., 2010; Гомболевская Н.А., 2016) и тогда нужен второй – реабилитационный этап, методы которого, в настоящее время, еще не отработаны (McQueen D.V., 2014; Ballini A., 2015).

В репродуктологии сегодняшнего дня, большое внимание уделяется проблеме эффективной коррекции поврежденного воспалительным стрессом эндометрия, восстановлению его рецепции к половым стероидам, как ключевого момента фертильности, полноценной имплантации плодного яйца и благоприятного течения беременности в дальнейшем (Романова Е.И., 2010; Виткина О.А., 2014; Калинина Н.М., 2015).

Как это сделать качественно, в оптимально короткие сроки и с наименьшими временными и экономическими затратами – вопрос открытый.

Одним из методов лечения многих хронических заболеваний именно на реабилитационном этапе является физиотерапия, многофакторность воздействия которой, неинвазивность и высокая эффективность являются привлекательными как привлекает как для врачей, так и для пациентов (Ершов Ф.И., 2007; Романцев М.Г. 2007; Бессмертная В. С., 2008; Давыдов А.И., 2016;).

Нами разработан и апробирован двухэтапный курс терапии хронического эндометрита у группы инфертильных пациенток с применением пролонгированного курса физиотерапии (амплипульстерапия) на реабилитационном (прегравидарном) этапе.

На основе вышеизложенного нами была запланирована, одобрена локальным этическим комитетом, заслушана на клинико–экспертном совете ФГБОУ Алтайский государственный медицинский университет Минздрава России диссертационная работа.

Степень разработанности темы. Остаются малоизученными вопросы морфофункционального восстановления эндометрия и его рецепции к половым стероидам при хроническом эндометрите (Таюкина И.П., 2009; Радзинский В.Е., 2016; Edvards R.G., 2007). Особый интерес вызывают методы, способствующие восстановлению рецепции эндометрия, как фактора активирующего его морфофункциональную готовность к инвазии цитотрофобласта (Сидорова И. С., 2005; Kuć P., 2009). Остаются не до конца изученными механизмы самовосстановления эндометрия (Прилепская В.Н, 2016; Таболова В. К., 2013), возможности коррекции аутоиммунного варианта хронического эндометрита (Данусевич И.Н., 2013; Kushnir V., 2016; Tang A. W., 2011).

В связи с этим, перспективным является поиск методов реабилитации, способствующих восстановлению микроциркуляции, констант местного гемостаза и иммунитета, рецепции эндометрия к половым стероидам. Оптимальная тактика ведения пациенток с хроническим эндометритом на этапе реабилитации способствует полноценной реализации их репродуктивной функции в последующем. Курсы комплексной физиотерапии (Артымук Н.В., 2010; Силантьева Е.С., 2013; Сосин И.Н., 2001; Пономаренко Г.Н., 2014; Арсланян К.Н., 2013), гормонотерапии (Илизарова Н.А., 2014; Радзинский В.Е., 2016; Прилепская В.Н., 2014; Манухина И. Б. 2009), внутриматочных манипуляций (Кузнецова Т.А, 1997; Спирина Ю.В.,

2008; Potdar N., 2012) не всегда эффективны. Поэтому вопрос разработки новых доступных и эффективных методов реабилитации эндометрия после перенесенного воспалительного стресса и подготовки его к гестации остается открытым и требует проведения новых исследований (Edwards R.G., 2007; Радзинский В.Е., 2016).

Цель исследования: повысить частоту наступления беременности и её благополучного завершения у инфертильных пациенток с хроническим эндометритом с помощью комплексной двухэтапной терапии (этиологическая и физиотерапия).

Задачи исследования:

Определить влияние двухэтапного курса терапии хронического эндометрита (этиотропной и физиотерапии) на клинические, эхоскопические и морфологические параметры эндометрия у инфертильных пациенток с хроническим эндометритом.

Сравнить иммуногистохимические характеристики эндометрия у пациенток с хроническим эндометритом, до и после двухэтапного курса терапии хронического эндометрита (этиотропной и физиотерапии).

Разработать программу прегравидарной подготовки у пациенток с хроническим эндометритом с использованием пролонгированного курса амплипульстерапии.

Оценить частоту наступления беременности и её исходы у инфертильных пациенток с хроническим эндометритом, после применения на прегравидарном этапе пролонгированного курса амплипульстерапии.

Научная новизна

Впервые предложена комплексная двухэтапная терапия хронического эндометрита, с применением на реабилитационном этапе удлинённого курса физиотерапии (амплипульстерапии), что позволяет улучшить рецепцию эндометрия к половым стероидам после перенесенного воспалительного стресса.

Оптимизирована программа прегравидарной подготовки пациенток с бесплодием и хроническим эндометритом, апробация которой показала, что комплексная терапия с применением удлинённого курса амплипульстерапии на реабилитационном этапе позволяет нормализовать менструальную функцию в 50% случаев; добиться наступления беременности в 81,2% случаев, которая в 89,02% случаев заканчивается срочными родами.

Теоретическая и практическая значимость работы

Разработан метод комплексного лечения хронического эндометрита, вторым этапом которого является пролонгированный курс физиотерапии. Эффективность данного метода доказана на морфологическом, иммуногистохимическом и клиническом уровнях. Результаты исследования отражены в учебном пособии для врачей интернов, ординаторов, практикующих врачей по специальности акушерство и гинекология: «Хронический эндометрит. Аспекты прегравидарной подготовки (терапия и реабилитация)» (Барнаул, 2017, 62 с.), в монографии «Морфогистология и иммуногистохимия эндометрия в норме и при хроническом эндометрите» (Германия, 2017, 57 с.).

Результаты исследования используются в учебной работе кафедры акушерства и гинекологии с курсом ДПО АГМУ, включены в программы подготовки специалистов по направлениям «клиническая ординатура» и «дополнительное профессиональное образование».

Разработанный и апробированный метод прегравидарной подготовки пациенток с бесплодием и хроническим эндометритом внедрен в работу: поликлиники «Консультативно-диагностический центр» ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; городского центра планирования семьи и репродукции.

Положения, выносимые на защиту

1. Применение двухэтапной комплексной терапии с использованием на этапе реабилитации пролонгированного курса амплипульстерапии у пациенток с хроническим эндометритом и бесплодием способствует улучшению иммуногистохимических показателей эндометрия и его рецепции к стероидным гормонам яичников.
2. Применение двухэтапного курса терапии хронического эндометрита у инфертильных пациенток с использованием на этапе реабилитации пролонгированного курса амплипульстерапии способствует улучшению менструальной функции в 50% случаев, наступлению беременности в 81,2% случаев, которая в 89,02% случаев заканчивается срочными родами, что более эффективно, чем выжидательная тактика.

Апробация работы. Основные положения диссертационной работы были представлены и обсуждены на: региональной научно – практической конференции, посвященной 35–летию краевой общественной организации врачей восстановительной медицины, физиотерапевтов, курортологов «Актуальный вопросы восстановительной медицины, физиотерапии, курортологии, лечебной физкультуры» (Барнаул, 2008); четырех ежегодных научно–практических конференциях молодых ученых «Молодежь – Барнаулу» (Барнаул, 2009, 2010, 2015, 2016); XV научно–практической конференции Алтайского государственного медицинского университета, посвященной Дню Российской науки (Барнаул, 2015); VII съезде специалистов ультразвуковой диагностики Сибири (Барнаул, 2016); III международном конгрессе «Новые технологии в акушерстве, гинекологии, перинатологии и репродуктивно медицине» (Новосибирск, 2017); российской научно–практической конференции с международным участием посвященной 60–летию кафедры акушерства и гинекологии Алтайского государственного медицинского университета «60 лет на страже здоровья матери и ребенка» (Барнаул, 2017); краевой итоговой научно–практической конференции «Медицинская помощь в родовспоможении – новые подходы в обеспечении качества» (Барнаул, 2018).

Внедрение результатов исследования в практику. Полученные результаты исследования используются в лечебной работе поликлиники «КДЦ АГМУ», а также в учебном процессе кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России, г. Барнаул.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 5 научных работ, из которых три–статьи, опубликованные в журналах, включенных в перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, одно учебное пособие «Хронический эндометрит. Аспекты прегравидарной подготовки (терапия и реабилитация) и одна монография «Морфогистология и иммуногистохимия эндометрия в норме и при ХЭ» (Германия, 2017, 57 с.).

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 103 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, четырех глав, выводов, практических рекомендаций, списка литературы и приложения. Работа содержит 14 таблиц, иллюстрирована тремя рисунками. Библиографический указатель включает 156 источник – 122 на русском и 34 на иностранных языках.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Методология и методы исследования. Научно–исследовательская работа выполнена в период с 2008 по 2017 годы на лабораторных и клинических базах Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО АГМУ МЗ РФ).

Данное диссертационное исследование проведено в рамках комплексной научно–исследовательской работы кафедры акушерства и гинекологии с курсом ДПО «Диагностика и

лечение женской инфертильности, профилактика репродуктивных и перинатальных потерь», утверждено на заседании кафедры акушерства и гинекологии (протокол № 6 от 6.10. 2015 г.).

Исследование проводили согласно этических принципов, изложенных в Хельсинкской декларации Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 г.; Правилах клинической практики в Российской Федерации, утвержденными Приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 г. № 266; в ОСТ 42– 511– 99. «Правила проведения качественных клинических испытаний в РФ», от 29.12.1998 и приказе Министерства здравоохранения РФ от 1 апреля 2016г. № 200н «Об утверждении правил надлежащей клинической практики».

Все лабораторные исследования проведены в соответствии с Приказом Минздравсоцразвития Российской Федерации №708н от 23.08.2010 «Об утверждении правил лабораторной практики».

Для достижения поставленной цели дизайн исследования был разработан и реализован в виде проспективного рандомизированного контролируемого исследования, состоящего из двух этапов (Рис. 1).



Рисунок 1 - Дизайн клинического исследования

В исследовании приняло участие 161 инфертильных пациенток с хроническим эндометритом.

Первым этапом терапии было этиотропное лечение, составленное на основе результатов ПЦР-диагностики. Забор материала проведен в виде пайпель-биоптатов эндометрия и соскобов цервикального канала. Этиотропная терапия включала антибиотикотерапию и/или противовирусную, иммуномодулирующую терапию. По окончании первого этапа всем

пациенткам проводили двойной амбулаторный контроль излеченности теми же методами. При двойном отрицательном контроле, пациенткам был предложен второй этап – реабилитационная физиотерапия, состоящая из трех курсов амплипульстерапии (10 процедур на каждый цикл), прием 400 мкг фолиевой кислоты на фоне барьерной контрацепции на весь курс терапии (3 месяца).

Разделение на группы проводили методом простой рандомизации (конверты с цифрами 1 - физиолечение, 2 – выжидательная тактика). Дополнительно из пациенток первой группы методом лотереи (каждая 5) отобрано 20 пациенток для углубленного иммуногистохимического и гормонального исследования. Таким образом, второй этап клинического исследования состоял из 2-х серий.

Серия 1 проведена в малой клинической группе (20 пациенток первой группы) с целью оценки клинико–морфологических, гормональных и иммуногистохимических эффектов второго этапа лечения хронического эндометрита с помощью пролонгированного курса амплипульстерапии.

Серия 2 – исследование в большой клинической группе (n=161), для сравнительной оценки эффективности предложенного нами курса двухэтапной терапии (этиотропный + физиотерапия) и выжидательной тактикой после этиотропного лечения. Конечные точки оценки – частота наступления беременности и её исход.

Комплексная прегравидарная подготовка с помощью курса физиотерапии (основная группа; n=101). Пациенткам данной группы был проведен трехмесячный курс амплипульстерапии в условиях ООО поликлиника–восстановительный центр "ЛЭНАР" (главный врач Левченко И.М.). Каждый курс физиотерапии состоял из 10–и ежедневных процедур с 5–7–го по 17–20–ый день цикла с перерывом на выходные дни. Амплипульстерапия (синусоидально–модулированные токи) проводилась на аппарате «Амплипульс–5». Для проведения воздействия использовали два электрода размером 10*12 см над лобком поперечно и один на пояснично–крестцовую область. Режим 1, род работ – III–IV; 100–50 Гц; 50–100% по 5 минут каждым родом работ до 10 процедур.

Комплексная прегравидарная подготовка с помощью фолиевой кислоты (группа сравнения; n=60). Согласно приказа МЗ РФ от 1 ноября 2012 г. N 572н "Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология» и клинического протокола «Прегравидарная подготовка» от 2017 года пациентки получали фолиевую кислоту однократно утром с приемом пищи в дозе 400 мкг в течение 3 месяцев. Все пациентки с хроническим эндометритом, включенные в исследование, были обследованы согласно нормативных документов (приказы МЗ РФ № 572–н от 01.11.2012 и №107– н от 30.08.2012).

В специально разработанные статистические карты вносились данные установленные методом опроса: жалобы, социальный статус, перинатальный, наследственный, акушерский анамнез, соматическое, гинекологическое и репродуктивное здоровье до и на момент включения в исследование.

На клиническом этапе использованы следующие методы исследования:

Ультразвуковой метод: оценка состояния органов малого таза методом проведена в динамике (в начале и в процессе лечения), на 21– 24 день менструального цикла на ультразвуковых аппаратах SA– 8000EX, Medison (Корея) с использованием стандартных ультразвуковых датчиков 3,5 МГц и Sonoline Elegra (Simens, Германия) с использованием датчиков 3,5– 7– 10 МГц. Определяли размеры и структуру матки и эндометрия, яичников, выраженность фолликулярного аппарата, тип расположения, количество и величину фолликулов, наличие и функцию (ИР) желтого тела. Полученные результаты сравнивали с нормативными данными для здоровых женщин репродуктивного возраста [20; 67; 68; 90].

Эндоскопические методы: в первую фазу менструального цикла всем пациенткам до исследования проводилось обследование состояния полости матки (гистероскопия). Обследование проводилось на базе гинекологического отделения НУЗ «ОКБ на ст. Барнаул» ОАО «РЖД» (главный врач Зальцман А. Г., зав. отделением Мирошниченко С. П.).

Эндоскопическое исследование полости матки проводили фиброгистероскопами НУФ типа IT и P фирмы «Olympus» (Япония) в жидкостном варианте.

Пайпель–биопсия эндометрия проведена на 5–7 день цикла с последующим гистологическим и иммуногистохимическим (ИГХ) исследованиями биоптата (определение характера воспаления и гормональной рецепции эндометрия к эстрогенам и прогестерону). Для забора использовалась аспирационная кюретка Pipelle de Cornier («Laboratoire C.C.D.», Франция). Гистологическое исследование проведено трижды: до этиотропной терапии, после этиотропной терапии и после курса физиотерапии у всех пациенток, включенных во второй этап исследования.

Морфологическое исследование образцов эндометрия, полученных методом пайпель–биопсии, проведено по стандартной методике: окраска гематоксилином и эозином с дальнейшей количественной морфологической оценкой степени выраженности хронического эндометрита по методике Кузнецова (Кузнецов А.В., 2001).

Лабораторное обследование (гормоны, пцр–диагностика на ИППП, морфологическое и иммуногистохимическое исследование эндометрия) проведено на базе ООО «Ситилаб ЦО» (Руководитель Ицков О.И.), Москва. Определение уровней гормонов, гамма–интерферона проводили на 21–25 день спонтанного менструального цикла. Забор крови осуществлялся из локтевой вены натощак с 8 до 10 утра.

Определение уровня стероидных гормонов и АКТГ в сыворотке крови (эстрадиол, эстриол, прогестерон, ДГЭС, тестостерон, 17–ОН–прогестерона, кортизол) и оценку динамики их средних уровней проводили на иммунохемилюминесцентном автоматическом анализаторе Immulite 2000 (Siemens, США) с использованием реагентов этой же фирмы. В качестве материала для гормональных исследований использовалась сыворотка крови.

Для выявления возбудителей ИППП (ВПГ1–2 тип, ЦМВИ, ВПЧ (скрининг), хламидий, микоплазмы) в пайпель биоптате, соскобе эпителиальных клеток цервикального канала, задней стенки влагалища и уретры проводили методикой **ПЦР– анализа** на ДНК возбудителей на аппарате GeneXpertII (США).

Иммуногистохимическое (ИГХ) исследование гормональных рецепторов эндометрия (α –эстрогеновых – ЭР и прогестероновых – ПР) проводилось с использованием моноклональных антител к α –ЭР (клон SP1, разведение 1:200, Eritomics, США), ПР (клон YR85, разведение 1:350, Eritomics, США).

Интенсивность ИГХ–реакции ЭР и ПР оценивали по методу гистологического счета «quick score»: $A \times B$, где А – процент позитивно окрашенных клеток (подсчет не менее чем 1000 клеток в 10 полях зрения). Результаты ИГХ реакций оценивались количественным методом, подсчетом в полях зрения при увеличении 1X400 позитивных клеток, и с использованием программы анализа изображений SigmaScanPro 5 (Sigma, 8 США).

Оценка субпопуляционного состава лимфоцитов с фенотипом CD16+, CD56+, CD20+ и CD138+, а также число клеток, экспрессирующих антиген HLA–DR+ выполнено иммуногистохимическим методом с использованием моноклональных антител фирмы «Novocastra» (Великобритания), подсчет лимфоцитов осуществлялся в световом микроскопе при увеличении $\times 400$ в трех полях зрения.

Статистическая обработка полученных результатов проведена на персональном компьютере с помощью компьютерных программ Statistica 11.0 и Excel 2010. Методы статистической обработки выбраны с учетом задачи исследования и типа случайных величин. Значения непрерывных величин представлены в виде $M \pm m$, где М – выборочное среднее и m – стандартная ошибка среднего. Значения качественных признаков представлены в виде наблюдаемых частот, процентов и границ доверительных интервалов для вероятности 95% (ДИ_{95%}), рассчитанных по методу Вильсона. Для оценки типа распределения признаков использовали показатели эксцесса и асимметрии, характеризующие форму кривой распределения. Равенство дисперсий оценивали по F– критерию. В случаях нормального распределения и равенства дисперсий использовали парный t– критерий Стьюдента, при неравенстве дисперсий – непараметрический t– критерий Стьюдента. В случае распределений,

не соответствующих нормальному, а также при неравенстве дисперсий, использовали непараметрические U– критерий Манна– Уитни (для независимых выборок) и T– критерий Вилкоксона (для связанных выборок). Для одновременного сравнения трёх групп использовали однофакторный дисперсионный анализ. Для сравнения качественных признаков в независимых группах использовали непараметрический критерий χ^2 . При наличии малых частот (менее 10) для данного критерия использовали поправку Йейтса на непрерывность. При частотах меньше 5 использовали метод четырехпольных таблиц сопряженности Фишера. Для сравнения связанных групп использовали Q– критерий Кочрена. Критический уровень статистической значимости при проверке нулевой гипотезы принимали равный 0,05. Во всех случаях использовали двусторонние варианты критериев. При сравнении нескольких групп между собой использовали поправку Бонферрони на множественность сравнений.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В исследовании приняли участие 161 инфертильная пациентка с хроническим эндометритом, как единственным установленным фактором бесплодия, у которых через 10 месяцев после окончания этиотропного курса терапии хронического эндометрита беременность не наступила.

Первоначально, после клинико–морфологического обследования всем пациенткам, была составлена программа терапии, состоящая из 2–х этапов.

Первый этап– этиотропная и патогенетическая терапия хронического эндометрита, согласно выделенным возбудителям. Верификацию возбудителей проводили методом ПЦР–диагностики при исследовании пайпель–биоптата эндометрия и соскоба цервикального канала на 5–7 день цикла до начала исследования. Пациенткам с бактериальной флорой назначались антибиотики широкого спектра действия (Моксифлоксацина гидрохлорид; Цефтриаксон; Метронидазол; Левофлоксацин). При выявлении вирусных агентов назначали противовирусную и/или патогенетическую терапию (Ацикловир, Изопринозин, Галавит). (Табл.1).

Таблица 1 – Этиотропная терапия хронического эндометрита в группах сравнения

	Первая группа, абс (%) n=101	Вторая группа, абс (%) n=60	P 2–3
Антибиотикотерапия			
Моксифлоксацина гидрохлорид 0,4 г., в/в 5 дней	18 (17,9)	10 (16,8)	0,2
Цефтриаксон 1,0 г. в/в 5 дней	17 (16,8)	9 (15,0)	0,07
Метронидазол 0,75 г. per os в сут/ 5 дней	17 (16,8)	9 (15,0)	0,07
Левофлоксацин 0,5 г. per os в сут, 5 дней	10 (9,9%)	6 (10%)	0,94
Противовирусная терапия			
Изопринозин 3,0 per os в сут.; 10 дней	4 (3,9)	2 (3,3%)	0,23
Аллокин–альфа 1,0 п/к №6	20 (19,8)	10(16,6)	0,18
Ацикловир 0,8 г. per os в сут.; 10 дней	14 (13,9)	10(16,6)	0,18
Галавит свечи ректальные 0,1 в сутки; 10 дней	64 (63,3%)	40 (66,7 %)	0,18

Дважды (через один и через два месяца) после проведенного курса терапии всем пациенткам проводился амбулаторный контроль излеченности методом ПЦР–диагностики пайпель биоптатов эндометрия и соскобов эпителия из цервикального канала, уретры и задней стенки влагалища.

Перед началом **второго этапа** исследования повторно проведено клиническое, лабораторное и гистологическое и иммуногистохимическое исследование. У всех пациенток гистологически обнаружены маркеры хронического эндометрита, и поскольку другие причины бесплодия были исключены, ликвидирован этиологический фактор воспаления им был назначен курс физиотерапии.

В **первую серию клинического этапа исследования** включены 20 женщин добровольцев, в возрасте от 26 до 35 лет (средний возраст $30,3 \pm 1,16$ года), с верифицированным гистологически хроническим эндометритом, пролеченным ранее этиологически в зависимости от выявленного возбудителя (антибактериальная и/или противовирусная терапия).

При включении в исследование все пациентки имели жалобы на нарушения менструальной функции, в виде олигоменореи в 40%, полименореи в 35% или меноррагий в 30% случаев. Всем пациенткам этой группы на втором этапе (реабилитационном) проведен пролонгированный курс амплипульстерапии.

Через 3 месяца терапии все пациентки отметили улучшение менструальной функции, в виде уменьшения продолжительности фазы десквамации и кровопотери (Табл. 2).

Таблица 2 – Характеристика менструального цикла инфертильных пациенток с хроническим эндометритом до и после пролонгированного курса физиотерапии

	До лечения	После лечения	P
Количество менструальных дней (общее)	$7,4 \pm 0,7$	$5,1 \pm 0,2$	0,003
Количество мажущих дней (из общей продолжительности)	$2,8 \pm 0,5$	$1,3 \pm 0,5$	0,083
Продолжительность цикла	$30,3 \pm 1,3$	$27,2 \pm 0,6$	0,027
Олигоменорея	40%	15%	0,001
Полименорея	35%	10%	0,001
Меноррагии	30%	5%	0,0001

Клиническое улучшение менструальной функции пациенток с хроническим эндометритом после предложенного курса физиотерапии не было ассоциировано с изменением гормонального фона пациенток (Табл.3), что позволяет предположить прямое влияние физиотерапии на трофику эндометрия и улучшения рецепции эндометрия к стероидным гормонам яичника.

При проведении УЗИ с ЦДК на 21–23 день цикла до лечения у всех пациенток были обнаружены маркёры хронического эндометрита. После проведения двух этапного комплексного курса терапии хронического эндометрита с применением комбинированной физиотерапии на реабилитационном этапе у всех пациенток установлено улучшение эхоскопической картины эндометрия. Значимо снизилась частота выявления тонкого эндометрия (35% и 5%, $P_{\text{Кочрена}}=0,044$), гиперэхогенных включений (100% и 60%; $P_{\text{Кочрена}}=0,006$), частота лоцирования неоднородности контуров эндометрия (75% и 60%; $P=0,5$) значимо не изменилась, что согласовывается с данными других исследователей (К.Л. Рейтер, 2012; Радзинский, 2016).

Таблица 3 – Средние показатели некоторых гормонов в крови у инфертильных пациенток с хроническим эндометритом до и после пролонгированного курса амплипульстерапии

Гормоны	до лечения n=20	после лечения n=20	P	Референсные значения
Эстрадиол, пг/мл	153,78±7,34	158,22±10,43	1	48,3 - 299,2
Кортизол, мкг/дл	2,79±0,53	2,90±0,26	0,22	6,2–19,9
Эстриол, нмоль/л	0,80±0,35	0,96±0,31	0,3	0 – 1,4
Прогестерон, нмоль/л	5,47±2,62	6,02±1,89	0,645	0,5–9,4
17–ОНП, нмоль/л	5,96±0,32	5,67±0,33	0,542	1,0 – 11,5
АКТГ, пг/мл	38,44±22,8	37,66±21,29	0,981	0 – 46
ДГЭАС, мкг/дл	295,5±26,3	302,2±24,8	0,858	98,8–340
Общ.тестостерон, нмоль/л	0,32±0,03	0,36±0,02	0,286	0,45 – 3,75

Позитивные данные УЗИ, подтверждены результатами гистологического исследования эндометрия. После двухэтапного курса терапии хронического эндометрита значительно снизилась частота диффузных форм лимфоцитарной инфильтрации (100% и 20%; $P_{\text{Кочрена}} < 0,001$); очаговых лимфоцитарных инфильтратов (60% и 20%, $P = 0,03$), но сохранилась частота очаговых лейкоцитарных инфильтратов (40% и 40%, $P_{\text{Кочрена}} = 0,300$) очагового склероза (45% и 45%; $P_{\text{Кочрена}} = 0,752$).

По данным некоторых исследователей «неоднородность контуров эндометрия» и «очаговый склероз» являются характерными и наиболее устойчивыми проявлениями хронического эндометрита (В.И. Кулаков, 2016; А.Ю. Дружинина, 2018; М.И. Омапашаева, 2018 и др.)

При иммуногистохимическом исследовании эндометрия установлено, что в результате применения физиотерапии произошло значимое снижение числа активных лимфоцитов: CD 56+ (100% и 73%, $P_{\text{Кочрена}} < 0,001$); CD 16+ (100% и 75%, $P_{\text{Кочрена}} < 0,001$) и лимфоидных клеток, экспрессирующих HLA-DRII+ (100% и 30%, $P_{\text{Кочрена}} < 0,001$).

При оценке гормональных рецепторов эндометрия (α -эстрогеновых – ЭР и прогестероновых – ПР) установлено, что по завершению курса физиотерапии, у всех пациенток, значительно увеличился средний уровень эстрогеновой рецепции эндометрия в клетках стромы (24,2±2,3 и 34,9±2,6 $P_{\text{Стьюдента}} < 0,001$) и желез (19,2±4,2 и 32,0±2,4, $P_{\text{Стьюдента}} < 0,001$), и средний уровень прогестероновой рецепции эндометрия, как в клетках стромы (33,6±4,3 и 38,8±4,3, $P_{\text{Вилкоксона}} < 0,001$), так и в клетках желез (32,7±2,2 и 45,4±2,2, $P_{\text{Стьюдента}} < 0,001$).

Принимая во внимание то, что эффективность двухэтапного курса терапии хронического эндометрита была подтверждена нами **первой серией второго этапа клинического исследования (малая группа)**, мы запланировали и провели **вторую серию исследования в большой клинической группе (n=161)**.

Цель второй серии исследования – оценка клинической эффективности двухэтапного комплексного курса терапии хронического эндометрита у инфертильных пациенток с применением пролонгированного курса амплипульстерапии на реабилитационном (прегравидарном этапе).

Пациентки, включенные во вторую серию второго этапа клинического исследования (n=161), были разделены методом простой рандомизации (конверты 1 и 2) на 2 группы сравнения.

Первая (основная) группа – 101 пациентка, прегравидарная подготовка проведена с использованием пролонгированного курса физиотерапии в сочетании с приемом фолиевой кислоты (400 мкг/сут).

Вторая группа (сравнения) – 60 пациенток, которым рекомендовался только стандартный прием фолиевой кислоты (400 мкг/сут) в течение 3 месяцев.

Пациентки основной группы, были сопоставимы с пациентками группы сравнения по продолжительности и этиологии бесплодия, структуре соматической патологии, акушерского и гинекологического анамнеза, клинико–морфологической характеристике хронического эндометрита.

При оценке **гинекологического анамнеза** установлено, что возраст менархе, как показатель становления репродуктивной системы, у пациенток групп сравнения соответствовал региональным нормам и значимо в группах не различался, как и средний возраст полового дебюта (21,4±2,7 и 20,4±3,2 года, $P_{\text{Дисперс. анализ}}=0,906$).

Первичное бесплодие было диагностировано у 36 (35,6%; (ДИ_{95%}: 32,2–39,5%)) – первой, 22 (36,7%; (ДИ_{95%}: 32,0–47,2%)) второй группы сравнения. Вторичное бесплодие – у 65 (64,4%; (ДИ_{95%}: 60,4–93,0%)) – первой и у 38 (63,3%; (ДИ_{95%}: 53,0–84,0%)) пациенток второй группы ($p>0,05$). Длительность бесплодия у пациенток с хроническим эндометритом была от 1 до 5 лет (2,6±0,9 и 2,9 ±1,6 лет, $p>0,05$) и в группах сравнения значимо не различалась.

При оценке акушерского анамнеза пациенток с вторичным бесплодием установлено, что частота срочных родов по группам сравнения не различалась (33,7%(ДИ_{95%}: 20,0–53,8%) и 25% (ДИ_{95%}: 20,0–52,0%); $P=0,697$). Частота преждевременных родов в группах также значимо не различалась (21,8% (ДИ_{95%}: 15,8–37,0%) и 8,4% (ДИ_{95%}: 4,8–12,0%); $P=0,133$).

Частота ранних репродуктивных потерь в группах сравнения была практически идентична (27,7% (ДИ_{95%}: 20,0–34,0%) и 20% (ДИ_{95%}: 12,8–34,0%), $P=0,06$): неразвивающаяся беременность до 5 недель (3,9% (ДИ_{95%}: 2,3–5,0%) и 3,3% (ДИ_{95%}: 2,1–5,7%), $P=0,06$); до 8 недель (3,7% (ДИ_{95%}: 2,3–5,7%) и 6,6%(ДИ_{95%}: 7,2–9,3%), $P_3=0,98$) и самопроизвольные аборт (20,1% (ДИ_{95%}: 17,0–36,0%) и 15,1% (ДИ_{95%}: 10,0–32,0%), $P=0,27$), как и частота искусственных абортов (6,6% и 6,7%; $P>0,05$).

Для исключения анатомических причин infertility у части пациенток групп сравнения проведена манипуляционная лапароскопия (12,9% (ДИ_{95%}: 9,0–17,4%) и 11,7% (ДИ_{95%}: 9,0–15,0%), $p>0,05$).

Ранее, до проведения этиотропного лечения ХЭ, все пациентки были обследованы на инфекции. Различий в видовом составе бактериальной микрофлоры, выделенной ранее из цервикального канала (ПЦР, ИФА) выявлено не было. Наиболее характерной особенностью явилось преобладание смешанной (бактериальной и вирусной) флоры: 64 (63,3%) и 40 (66,7 %) ($p\geq 0,05$). Наиболее часто были выделены ассоциации хламидий с анаэробной и вирусной флорой: 27 (26,7%) пациенток; 14 (23%) пациенток соответственно по группам сравнения ($p\geq 0,05$). Из факультативных анаэробных видов микроорганизмов, часто были выявлены ассоциации бактерий: *Enterococcus spp.*, *Streptococcus spp.*, *Esherichia coli*, *Staphylococcus spp.* Вирусная флора, как единственная причина эндометрита, выявлена в единичных случаях во всех группах сравнения (Табл. 4).

Таблица 4 – ИППП перед началом комплексного курса терапии infertильных пациенток групп сравнения

	Первая группа abc (%) n=101	Вторая группа abc (%) n=60	P_{2-3}
Бактериальная флора:			
Хламидии (<i>Chlamydia trachomatis</i>)	19 (18,9)	12 (20,0)	0,12
Микоплазмы (<i>Mycoplasma genitalium</i>)	9 (8,9)	Не выявлено	–

Два и более возбудителя, включая уреоплазмы, стафилококки, стрептококки сапрофитные	21 (20,8%)	12 (20,0%)	0,13
Только бактериальная флора (сумм)	30 (23,1%)	17 (28,3%)	0,06
Вирусная флора			
ВПЧ	4 (3,9)	2 (3,3%)	0,23
Из них ВПЧ, высокого и среднего онкориска	не выявлены	не выявлены	–
ЦМВИ	20 (19,8)	10 (16,6)	0,18
ВПГ	14 (13,9)	10 (16,6)	0,18
Только вирусная флора	7 (6,9%)	3 (5%)	0,08
Смешанная флора (бактериальная и вирусная)	64 (63,3%)	40 (66,7%)	0,18

Клиническими проявлениями ХЭ, кроме бесплодия, можно считать нарушения менструальной функции. Частота и структура нарушений менструальной функции на момент проведения второго этапа исследования в группах сравнения значимо не различалась: олигоменорея (17,9% (ДИ_{95%}: 11,6–26,5%) и 16,7% (ДИ_{95%}: 9,3–28,1%); $P_{\chi^2}=0,658$); полименорея (12,9% (ДИ_{95%}: 7,7–20,8%) и 11,7% (ДИ_{95%}: 5,8–22,2%), $P_{\chi^2}=0,933$); дисменорея (4,9% (ДИ_{95%}: 2,1–11,0%) и 6,7% (ДИ_{95%}: 2,6–16,0%), $P_{\chi^2}=0,981$).

При проведении ультразвукового исследования у всех пациенток групп сравнения, в базальном слое эндометрии были выявлены: четкие гиперэхогенные образования до 0,1–0,2 см (очаги фиброза, склероза или кальциноза), неоднородность структуры и неровность контуров эндометрия (25,7% (ДИ_{95%}: 18,2–35,0%) и 25% (ДИ_{95%}: 15,8–37,2%), $P_{\chi^2}=0,822$).

По данным гистероскопии, проведенной до включения в исследование, у пациенток групп сравнения установлены следующие проявления хронического эндометрита: гипертрофия слизистой оболочки (диффузная или очаговая) (6,9% и 5,3%, $P=0,06$); неравномерная толщина эндометрия (34,7% и 25%, $P_3=0,06$) и гипотрофия слизистой эндометрия (12,9% и 10,7%, $P=0,12$).

У всех пациенток групп сравнения диагноз ХЭ был подтвержден гистологически. Пациентки первой группы, получавшие на этапе реабилитации пролонгированный курс физиотерапии, значимо чаще имели, более неблагоприятный, гипопластический вариант хронического эндометрита (12,9% и 10,7%, $P=0,12$).

Через три месяца от начала исследования, значимые клинические и параклинические положительные изменения произошли только в первой группе. В этой группе произошло улучшения менструальной функции, в виде уменьшения фазы десквамации и частоты олиго- и полименореи (25,7% и 12,9%; $P=0,02$) и структуры эндометрия по данным эхоскопии: нормализация величины эндометрия ($7,8 \pm 2,1$ мм и $9,6 \pm 0,9$ мм; $P_{\text{Вилкоксона}}=0,046$), уменьшение частоты выявления «тонкого» эндометрия (16,1% и 4,4%; $P_{\text{Кочрена}}=0,038$), снизилась частота выявления гиперэхогенных включений – (100% и 79,7%, $P_{\text{Кочрена}}=0,012$) и неоднородности контуров эндометрия (20,3% и 11,9%, $P_{\text{Кочрена}}=0,031$).

У пациенток второй группы значимых изменений со стороны менструальной функции (21,7% и 20,0%; $P=0,788$), через 3 месяца не установлено. Практически осталась без изменений ультразвуковая картина эндометрия: величина М-эхо ($8,2 \pm 1,9$ мм и $7,9 \pm 0,3$ мм; $P=0,87$); частота выявления «тонкого» эндометрия (М-эхо < 7 мм) (13,1% и 10,4%; $P=0,07$); гиперэхогенных включений (100% и 98,3%, $P=0,37$); неоднородности контуров эндометрия (21,3% и 23,3%, $P=0,19$). Таким образом, самовосстановления эндометрия не произошло.

Через 10 месяцев от начала предгравидарной подготовки большинство пациенток первой группы ($n=82$) находились в состоянии беременности (81,2%; $P=0,605$), что значимо отличало

эту группу от второй группы пациенток (38,3%) ($P_3 < 0,001$). Частота срочных родов в первой группе имела место в 89,02% случаев, а во второй группе только в 63,6% случаев ($P < 0,001$).

Предикторами неэффективности коррекции бесплодия у пациенток с хроническим эндометритом методом пролонгированного курса амплипульстерапии на прегравидарном этапе являются: аутоиммунный тиреоидит (3,6% и 38,6%, $P < 0,001$; ОШ-0,09; ДИ:0,023-0,42), хронический цистит (8,5% и 52,6%, $P < 0,001$; ОШ-0,162; ДИ:0,055-0,481), истончение эндометрия менее 7 мм (3,7% и 26,3%, $P = 0,005$; ОШ-0,139; ДИ:0,031-0,633); нарушения менструального цикла в виде олигоменореи (9,7% и 53%, $P = 0,001$; ОШ-0,185 ДИ: 0,065-0,532), ношение ВМС более 3 лет (4,9% и 36,8%, $P < 0,001$; ОШ-0,132; ДИ:0,035-0,499). Пациенткам, имеющим данные факторы, необходимо рекомендовать решение вопроса infertility с помощью ВРТ.

Таким образом, проведение комплексной, двухэтапной терапии хронического эндометрита у infertильных пациенток с применением пролонгированного курса амплипульстерапии на реабилитационном (прегравидарном) этапе позволяет: восстановить менструальную функцию в 50% случаев, в виде уменьшения длительности фазы десквамации ($9,1 \pm 0,9$ и $6,1 \pm 0,41$; $P = 0,003$), снижения частоты олигоменореи (23,8% и 8,5%; $P = 0,04$) и полименореи (37,3% и 11,9%; $P = 0,04$); улучшить эхоскопическую картину эндометрия, в виде увеличения величины эндометрия ($8,2 \pm 1,9$ мм и $10,5 \pm 0,8$ мм; $P_{\text{Стьюдента}} = 0,04$) и уменьшения частоты выявления «тонкого» эндометрия (10,9% и 4,9%; $P_{\text{Кочрена}} = 0,03$); приводит к наступлению беременности в 81,2% случаев в оптимально короткие сроки, которая в 89,02% случаев заканчивается срочными родами.

ВЫВОДЫ

1. Комплексная, двухэтапная, терапия хронического эндометрита (этиотропная и физиотерапия) приводит к: улучшению эхоскопической картины эндометрия за счет нормализации М-эхо на 21–23 день цикла; уменьшению гиперэхогенных включений; улучшению гистологической картины эндометрия в виде снижения диффузной лимфоцитарной инфильтрации.

2. Применение комплексной, двухэтапной, терапии хронического эндометрита (этиотропная и физиотерапия) сопровождается снижением числа активных лимфоцитов: CD 56+ (100% и 73%, $P < 0,001$); CD 16+ (100% и 75%, $P < 0,001$), лимфоидных клеток, экспрессирующих HLA-DRII+ (100% и 30%, $P < 0,001$).

3. Применение пролонгированного курса амплипульстерапии у пациенток с хроническим эндометритом сопровождается значимым увеличением среднего уровня эстрогеновой и прогестероновой рецепции эндометрия в клетках стромы и желез.

4. Проведение пролонгированного курса амплипульстерапии у infertильных пациенток с хроническим эндометритом на реабилитационном этапе позволяет нормализовать менструальную функцию в 50% случаев, за счет снижения частоты олиго- и полименореи.

5. Проведение пролонгированного курса амплипульстерапии на прегравидарном этапе у infertильных пациенток с хроническим эндометритом приводит к наступлению беременности в 81,2% случаев, которая в 89,02% заканчивается срочными родами.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. На этапе реабилитации (прегравидарной подготовки) у пациенток с хроническим эндометритом, с целью восстановления морфофункционального потенциала эндометрия и его рецепции к половым стероидам, может быть использован пролонгированный курс амплипульстерапии.
2. Амплипульстерапия проводится на аппарате «Амплипульс-5». Для проведения воздействия используются два электрода размером 10*12 см над лобком поперечно и один на пояснично–крестцовую область. Режим 1, род работ – III–IV; 100–50 Гц; 50–100% по 5 минут каждым родом работ до 10 процедур.
3. Предлагаемый курс терапии: 3 курса, по 10 сеансов в месяц, начиная с 5–7–го по 17–20–ый день цикла с перерывом на выходные дни.
4. Показания к терапии: верифицированный хронический эндометрит в сочетании с нарушениями менструальной функции по типу олиго– или полименорреи, с эхоскопическими и гистологическими маркерами гипоплазии эндометрия, наличием выраженной лимфоидной инфильтрацией эндометрия.
5. Условиями для назначения реабилитационного курса терапии являются: отсутствие клинических и лабораторных признаков инфицирования эндометрия, либо проведенное ранее комплексное этиологическое лечение с двойным отрицательным амбулаторным контролем излеченности.
6. Противопоказаниями для проведения курса физиотерапии являются: дисгормональные и онкологические заболевания эндометрия и шейки матки, тяжелая соматическая патология в стадии декомпенсации, индивидуальная непереносимость физиопроцедур, беременность и кормление грудью.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Публикации в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ:

1. Скоропацкая, О.А. Прегравидарная подготовка пациенток с хроническим эндометритом и ее эффективность / О.А. Скоропацкая, Н.И. Фадеева, Т.А. Кузнецова, Е.А. Маркова, И.М. Левченко // *Мать и Дитя в Кузбассе*. – №1. – 2016. – С.24–28.
2. Скоропацкая, О.А. Прегравидарная подготовка пациенток с хроническим эндометритом: оценка эффективности фито- и физиотерапии / О.А. Скоропацкая, Н.И.Фадеева // *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры*. -№4. – 2018. – С. 41-47
3. Скоропацкая, О.А. Оценка влияния на ультразвуковые и ряд иммуногистохимических параметров комбинированного двухэтапного лечения хронического эндометрита у инфертильных пациенток с использованием на этапе реабилитации пролонгированного курса амплипульс – терапии / О.А. Скоропацкая, Н.И.Фадеева, С.Д. Яворская // *Мать и дитя в Кузбассе*. - №4. - 2018. - С. 23-26.

Работы, опубликованные в прочих изданиях:

4. Скоропацкая, О.А. Хронический эндометрит. Аспекты прегравидарной подготовки (терапия и реабилитация) / О.А. Скоропацкая, Н.И. Фадеева, С.Д. Яворская, Т.С. Таранина, Т.А. Кузнецова, Т.А. Маркина // *Учебное пособие*. – Барнаул, 2017. – 62 с.

Монография

5. Скоропацкая, О.А. Морфогистология и иммуногистохимия эндометрия в норме и патологии. Аспекты прегравидарной подготовки (терапия и реабилитация) / О.А. Скоропацкая, Н.И. Фадеева, С.Д. Яворская. – Сарбрукен, 2017. – 57 с.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

17– ОПК – 17– оксипрогестерон капронат
АКТГ – адренокортикотропный гормон
АМГФ – антимюллеров гормон
ВЗМОТ – воспалительные заболевания органов малого таза
ВОЗ – Всемирная Организация Здравоохранения
ВПГ – вирус простого герпеса
ВПЧ – вирус папилломы человека
ВРТ – вспомогательные репродуктивные технологии
ВОЗ – Всемирная Организация Здравоохранения
ДГЭС – дегидроэпиандростерон
ДМ – доплерометрия
ИГХ – иммуногистохимия
НБ – невынашивание беременности
НК – натуральные киллеры
НСТ – нестрессовый тест
ПАМГ – плацентарный α - микроглобулин
ПЦР – полимеразная цепная реакция
УЗИ – ультразвуковое исследование
ХЭ – хронический эндометрит
ЦДК – цветное доплеровское картирование
ЦМВИ – цитомегаловирусная инфекция