

На правах рукописи

ЗОЛОЕВА ИРИНА АСЛАНБЕКОВНА

**РЕАБИЛИТАЦИЯ РЕПРОДУКТИВНОЙ ФУНКЦИИ
ПАЦИЕНТОК С НАРУШЕНИЕМ ИМПЛАНТАЦИОННОЙ
СПОСОБНОСТИ ЭНДОМЕТРИЯ НА ФОНЕ ХРОНИЧЕСКОГО
ЭНДОМЕТРИТА**

14.01.01 - акушерство и гинекология

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

Волгоград - 2019 год

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

Цаллагова Лариса Владимировна, доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты:

Куценко Ирина Игоревна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой акушерства, перинатологии и гинекологии ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» МЗ РФ.

Узденова Зухра Хаджимуратовна – доктор медицинских наук, профессор кафедры детских болезней, акушерства и гинекологии медицинского факультета ФГБОУ «Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х.М. Бербекова» МЗ РФ.

Ведущая организация:

ФГБУ ВО «Московский Государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова».

Защита состоится «___» декабря 2019г в 10 часов по адресу: 400131, г.Волгоград, пл. Павших Борцов, д. 1, на заседании диссертационного совета Д.208.008.10 при Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Волгоградский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБОУ ВО «Волгоградский медицинский университет» МЗ РФ по адресу:

400131 г. Волгоград, пл. Павших Борцов, д.1 и на сайте www.vak.ed.gov.ru

Автореферат размещен на сайте ВАК Министерства образования и науки РФ:

www.vak.ed.gov.ru

Автореферат разослан «___» _____ 2019г

Ученый секретарь диссертационного
совета Д.208.008.10
Доктор медицинских наук, профессор

Селихова Марина Сергеевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования.

Несмотря на использование современных методов диагностики и применение антимикробных препаратов широкого спектра действия, частота воспалительных заболеваний половых органов не снижается. Наиболее существенной и до настоящего времени непреодолимой проблемой при лечении бесплодия являются нарушения процессов имплантации [Краснопольский В.И. и соавт., 2014; Левиашвили, М.М., 2012; Сухих Г.Т., Шуршалина А.В., 2013; Таболова В.К., 2016; Kitaya К., 2011], обусловленное ростом числа хронических воспалительных процессов внутренних половых органов, в том числе, хронического эндометрита (ХЭ). Частота последнего превышает распространенность других заболеваний матки более чем в 2 раза, составляя от 2,6% до 70% у пациенток с бесплодием [Сухих Г.Т., Шуршалина А.В., 2013; Краснопольский В.И. и соавт., 2014; Побединская О.С., 2011; Таболова В.К., 2016; Kitaya К., 2011]. Одной из причин неудавшейся имплантации может служить истончение эндометрия и нарушение внутриматочной гемодинамики [Волкова Е.Ю., 2014; Петров Ю.А., 2012; Шуршалина, А. В., 2011]. В связи с этим имплантационная способность эндометрия на фоне хронического эндометрита до настоящего времени, особенно в эру максимальной распространенности инфекций передаваемых половым путем, остается нерешенной проблемой при преодолении бесплодия у женщин фертильного возраста, и оценка состояния эндометрия для них является необходимым этапом прегравидарной подготовки [Джамалудинова А.Ф., Гонян М.М., 2017; Левиашвили, М.М., Демур, Т.А., 2012; Сухих Г.Т., Шуршалина А.В., 2013; Таболова В.К., 2016; Ткаченко Л.В., 2018; Fatemi, Н. М., 2013; Kitaya К., 2011].

Степень разработанности темы исследования. Несмотря на значительные успехи в лечении ХЭ, включение физических факторов лечения в комплекс реабилитационных методов является неотъемлемым компонентом алгоритмов по восстановлению фертильности [Гайдарова А.Х., 2015; Силантьева Е.С., 2008]. Уделяется недостаточное внимание имплантационному потенциалу эндометрия, процессам регенерации и рецепции, что приводит к увеличению частоты бесплодия у женщин в РСО-Алания.

В последнее десятилетие достигнут значительный прогресс в решении многих научных и практических вопросов вышеуказанной проблемы, однако реабилитационное направление в комплексном лечении больных с репродуктивными нарушениями, еще требует дальнейшего развития. В этой связи совершенствование современной терапии и реабилитации больных с бесплодием на фоне хронического эндометрита, разработка и научное обоснование лечебных и реабилитационных программ и прогностических критериев их эффективности не потеряло своей актуальности.

Цель исследования: повысить фертильность женщин с нарушением имплантационной способности эндометрия на фоне ХЭ, путем использования в прегравидарной подготовке внутриматочных инстилляций в сочетании с электроимпульсной магнитолазерной терапией.

Задачи исследования:

1. Определить частоту бесплодия и изучить состояние эндометрия у женщин Республики Северная Осетия – Алания, страдающих ХЭ с нарушением репродуктивной функции.

2. Изучить состояние местного и системного иммунитета у женщин с хроническим эндометритом с нарушением репродуктивной функции.

3. Провести комплексное микробиологическое исследование эндометрия у женщин с хроническим эндометритом.

4. Определить эффективность внутриматочного введения противовоспалительных, иммунокорректирующих, дефиброзирующих средств у женщин с хроническим эндометритом и бесплодием.

5. Оценить эффективность комплексной терапии хронического эндометрита с использованием системного лечения, внутриматочного введения медикаментозных средств и электроимпульсной магнитолазерной терапии (КАП-ЭЛМ-01 «Андро-Гин»).

6. Разработать алгоритм предгравидарной подготовки женщин с хроническим эндометритом и нарушением имплантационной способности эндометрия, основанный на комплексном проведении реабилитационных мероприятий.

Научная новизна исследования:

1. Впервые доказано, что нарушение морфофункционального состояния эндометрия, показателей местного иммунитета, маточного кровотока, экспрессии рецепторов стероидных гормонов в период «имплантационного окна» явились результатом перенесенного хронического эндометрита у женщин Республики Северная Осетия-Алания.

2. Впервые разработан комплекс методов восстановления фертильности при ХЭ (патент на изобретение: «Способ лечения больных с хроническим эндометритом и трубно перитонеальным фактором бесплодия»).

3. Впервые разработан алгоритм прегравидарной подготовки женщин с нарушением имплантационного потенциала эндометрия, обусловленного хроническим эндометритом на основании комплексного применения местных внутриматочных орошений противовоспалительных, иммуномодулирующих, дефиброзирующих средств и электроимпульсной магнитолазерной терапии у женщин РСО-Алания.

Теоретическая и практическая значимость исследования.

На основании изучения морфофункциональных особенностей эндометрия и показателей гемодинамики сосудов матки у женщин с ХЭ и бесплодием до и после проведенного лечения, патогенетически обоснована целесообразность включения в комплекс прегравидарной подготовки электроимпульсной магнитолазерной терапии, способствующей восстановлению структуры и функции эндометрия у 86,6% женщин и наступлению беременности в 40% случаев.

Новая патогенетически обоснованная методология комплексных реабилитационных мероприятий является ключевым условием оптимизации и повышения эффективности лечения ХЭ с репродуктивными нарушениями.

Материал и методы исследования.

Научные исследования проводились в рамках основных научных направлений, по которым ведется научно-исследовательская работа в ФГБОУ ВО СОГМА Минздрава России – направление «Проблемы охраны материнства и детства».

Работа выполнена на основании обследования и лечения **90 пациенток** репродуктивного возраста с диагнозом хронический эндометрит и бесплодие.

Основная группа (ОГ) - 60 женщин репродуктивного возраста с клинически и морфологически верифицированным диагнозом ХЭ.

В основной группе были выделены 2 подгруппы:

1 подгруппа (ПГ1) – 30 пациенток с ХЭ, которым назначалась антибиотикотерапия + внутриматочное введение лекарственных препаратов.

2 подгруппа (ПГ2) - 30 пациенток с ХЭ, которым назначалась антибиотикотерапия + внутриматочное введение лекарственных препаратов + физиотерапевтические методы лечения (электро-магнито-лазерная терапия с использованием аппаратно-программного комплекса Андрогин).

Группа сравнения (ГС) – 30 пациенток с ХЭ, которым проводилась только традиционная медикаментозная терапия.

Критерии включения в исследования:

- репродуктивный возраст женщин (от 21 до 39 лет), основной жалобой которых являлось отсутствие беременности на фоне регулярной половой жизни без контрацепции в течение одного года и более;
- наличие у пациенток гистологически верифицированного хронического эндометрита;
- отсутствие сопутствующей патологии матки: перегородки, грубые синехии;
- отсутствие эндокринных нарушений, приводящих к бесплодию;
- отсутствие тяжелой экстрагенитальной патологии;
- отсутствие мужского фактора бесплодия;
- информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения из исследования:

Противопоказаниями к комплексному лечению с применением магнито-лазерной терапии являлись общие противопоказания для направления больных на физиотерапевтическое лечение:

- пороки развития наружных и внутренних половых органов; миома матки;
- генитальный эндометриоз;
- опухоли и опухолевидные образования придатков матки;
- гиперпластические процессы эндометрия;
- предраковые заболевания шейки матки;
- беременность и лактация;

- отказ на участие в исследовании

План исследования был одобрен этическим комитетом ФГБОУ ВО СОГМА Минздрава России.

С учетом проводимых реабилитационных мероприятий из числа наблюдаемых пациенток с нарушением репродуктивной функции, ассоциированной с хроническим эндометритом был определен дизайн исследования.

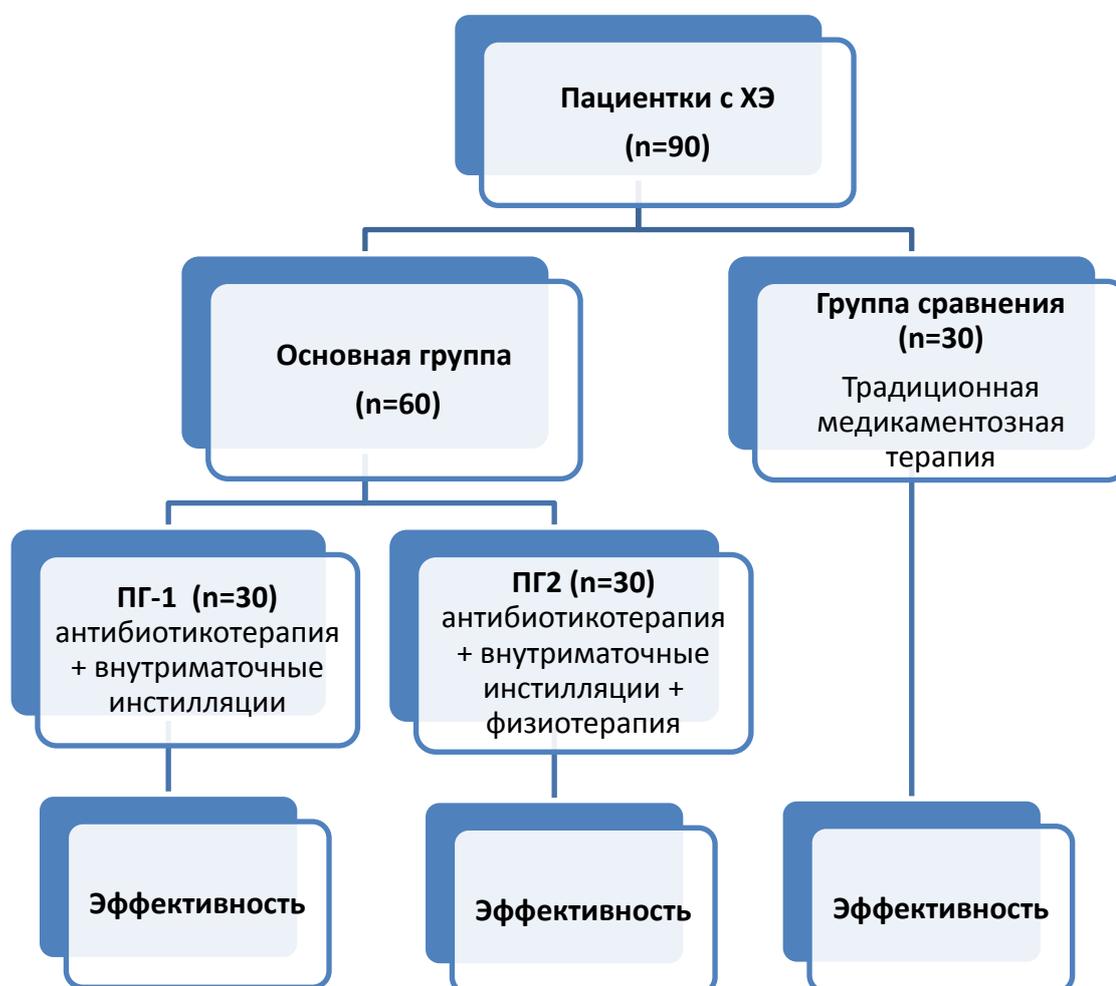


Рис.1 Дизайн исследования

Программа обследования:

Программа обследования включала диагностику ХЭ основанную на комплексной оценке и включало современные общеклинические, лабораторные, инструментальные методы исследования:

1. трансвагинальное ультразвуковое исследование органов малого таза с доплерографией сосудов матки на 5–7-й и 22–25-й дни менструального цикла
2. изучение системного иммунитета в периферической крови
3. гистероскопия на 7 - 9-й день менструального цикла с прицельной биопсией патологических участков эндометрия

4. морфологическая оценка соскоба из полости матки
5. иммуногистохимия

Методы лечения:

Пациентки с клинически и морфологически верифицированным диагнозом ХЭ были разделены на 2 группы (ПГ1 и ПГ2).

В группу сравнения (ГС) вошли 30 пациенток, которым проводилась традиционная антибактериальная терапия в соответствии с видом возбудителя/возбудителей. Применялись следующие препараты:

- антибактериальные:

- Азитромицин 1гр, peros, на 1-й и 8-й дни лечения, через 2 часа после еды

- противогрибковые:

- Флуконазол 150мг однократно, затем в той же дозировке 1р/месяц в течении 3-х месяцев

- противопротозойные:

- Трихопол (метронидазол) 500мг * 2раза в сутки – 7 дней

- иммуномодулятор с противовирусной активностью:

- Виферон (рекомбинантный интерферон альфа-2b) по 1 млн. ректально 2 раза в сутки – 10 дней

Первой подгруппе основной группы (ПГ1), в которую вошли 30 пациенток назначалась комбинированная терапия: традиционная антибактериальная терапия в соответствии с видом возбудителя с внутриматочным введением лекарственных препаратов. По данному методу лечения получен патент на изобретение №2557957 РФ: МПК А61К 31/165 А61К31/542 А61К31/711 А61К38/47 А61К31/7048 А61М25/10 А61Р15/00. / Цаллагова Л.В., Золоева И.А., Майсурадзе Л.В., Кабулова И.В., заявитель и патентообладатель ГБОУ ВПО СОГМА Минздрава России - №2014119072; начало действия патента: 12.05.2014 публикация патента 30.06.2015: «Способы лечения больных с хроническим эндометритом и трубно перитонеальным фактором бесплодия», включающее введение в полость матки устройства для инстилляций комплекса лекарственных препаратов. В качестве устройства для введения комплекса препаратов использовали катетер-баллон Фолея, с помощью которого больной ежедневно вводили 5 мл мирамистина, через 5 минут цефтриаксон, а затем через 5 минут по четным дням вводили 5 мл дерината, а по нечетным дням 3 тыс.ед. лонгидазы, сразу после процедуры во влагалище ставили тампон с мирамистином на 2 часа, на ночь во влагалище вводили одну таблетку «тержинан». В качестве гормональной поддержки второй фазы цикла с 12-го дня назначали дюфастон по 1 таблетке через каждые 12 часов. Всего пациентке назначалось 6 процедур. Лонгидазу 3 тыс. единиц (1 флакон) и деринат 5 мл (1 ампула) продолжали вводить внутримышечно медленно через день – всего по 5 дней вместе с внутриматочными инстилляциями.

Традиционная терапия включала:

- Азитромицин 1гр, peros, на 1-й и 8-й дни лечения, через 2 часа после еды
- Трихопол (метронидазол) 500мг * 2раза в сутки – 7 дней
- Флуконазол 150мг 1раз в неделю – всего 3 капсулы

- Виферон (рекомбинантный интерферон альфа-2b) по 1 млн. perrectum 2 раза в сутки – 10 дней

Второй подгруппе основной группы (ПГ2) - 30 пациенток, назначалось комплексное лечение с использованием комбинированной лекарственной терапии по аналогии с 1-й подгруппой (ПГ1), в сочетании с физиотерапевтическим воздействием аппаратно-программным комплексом КАП-ЭЛМ-01 «Андро-Гин», разработанный ЗАО «Янинвест» (г. Москва). С помощью этого аппарата проводилась электростимуляция, магнитотерапия, лазеротерапия, нейростимуляция, цветоритмотерапия. При этом обозначенные физические факторы оказывают сочетанное действие. Результатом этого является усиление терапевтического эффекта при наименьшей нагрузке на организм [Шеметило И.Г. и др., 1982; Becker G.M. et al., 1996].

Процедуры проводились в положении больной лежа на спине с разведенными согнутыми ногами. Предварительно требовалось опорожнение мочевого пузыря. Полостной электрод вводили в задний свод влагалища до появления сопротивления тканей, пластинчатый электрод 6x9 см располагали в надлобковой области (горизонтально). Воздействовали пачками (возбуждение – 6 с, пауза – 2 с) ассиметричных биополярных импульсов с чередованием по 10 мин положительной и отрицательной полярности, режим 3; частота 10 Гц; девиация 20%. Амплитуду определяли индивидуально, ориентируясь на безболезненность ощущений вибрации, распространяющейся внутрь и/или сокращений мышц передней брюшной стенки. Лазерно-магнитная терапия (по трансвагинальной методике) проводилась синфазно с электростимуляцией, от кожного датчика проводилась непрерывно, излучатель располагался над лоном. Кожный нейростимулятор устанавливался на поясничные сегменты спинного мозга, интенсивность воздействия подбирались индивидуально (до ощущения легкого покалывания или легкой вибрации). Цветоритмотерапия осуществлялась после консультации невролога и проведении ЭЭГ, через специальные очки. При подборе характеристик цветоритмотерапии учитывалась клиническая картина заболевания, психофизиологические расстройства. Подбор цвета проводился также с учетом восьмицветового теста Люшера. Нами использовалась преимущественно сине-зеленая гамма, обладающая, по сравнению с другими, более гармонизирующим, седативным, вегетостабилизирующим, обезболивающим, противовоспалительным эффектом, способным в адекватных дозах нормализовать микро-кровооток и на уровне пре- и посткапиллярного звена микроциркуляторного русла, улучшить регионарное кровообращение за счет нормализации сосудистого тонуса. Общая продолжительность процедуры составила 20 мин. Курс терапии составил 10 процедур. В период лечения пациентки применяли барьерную контрацепцию.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Больные, перенесшие хронический эндометрит, страдают нарушением имплантационного потенциала эндометрия, заключающееся в патоморфологических и иммуногистохимических нарушениях несостоятельности эндометрия.
2. Патогенетическое обоснование разработанной комплексной программы реабилитации «имплантационного окна» эндометрия у больных с бесплодием на фоне ХЭ

является эффективным и создает оптимальные условия для полноценной реализации репродуктивной функции.

3. Рациональное сочетание в прегравидарном комплексном лечении местных внутриматочных орошений с использованием противовоспалительных, иммуномодулирующих, дефиброзирующих средств и физиотерапевтических методов, у женщин с нарушениями репродуктивной функции, ассоциированным с ХЭ, позволяет восстановить структуру и функцию эндометрия, способствует восстановлению репродуктивной функции.

Степень достоверности и апробация результатов

Основные положения диссертационной работы доложены на итоговых научно-практических конференциях молодых ученых и специалистов Северо-Осетинской государственной медицинской академии (г. Владикавказ, 2014, 2015 гг.).

Автором осуществлялись: выбор направления исследования, разработка цели и задач, ведение и консультирование больных, обобщение и статистический анализ результатов исследования, расчет критериев клинической эффективности использования различных реабилитационных комплексов. Ряд исследований проводились совместно с сотрудниками кафедры акушерства и гинекологии Северо-Осетинской государственной медицинской академии. Результаты исследований представлены в совместных публикациях. Доля участия автора в сборе информации – более 80%, а в лечении пациенток, обобщении и анализе материала - до 100%. По теме диссертации опубликовано 11 научных работ, из них 6 статей в журналах, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации.

По теме диссертации получен патент на изобретение: «Способ лечения больных с хроническим эндометритом и трубно перитонеальным фактором бесплодия» - патент на изобретение №2557957 РФ: МПК А61К 31/165 А61К31/542 А61К31/711 А61К38/47 А61К31/7048 А61М25/10 А61Р15/00. / Цаллагова Л.В., Золоева И.А., Майсурадзе Л.В., Кабулова И.В., заявитель и патентообладатель ГБОУ ВПО «СОГМА» МЗ РФ - №2014119072; начало действия патента: 12.05.2014 публикация патента 30.06.2015. – С.

Объем и структура диссертации.

Диссертация изложена на ? страницах машинописного текста, имеет традиционную структуру, состоит из введения, 4 глав, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Список использованной литературы включает в себя 153 источника, из них 114 отечественных и 39 иностранных. В работе содержится 20 таблиц и 15 рисунков.

Разработанные технологии лечения и реабилитации больных хроническим эндометритом и бесплодием внедрены в практическую работу родовспомогательных учреждений г. Владикавказа, а также используются в учебно-педагогическом процессе на кафедрах акушерства и гинекологии и медицинской реабилитации ФГБОУ ВО СОГМА Минздрава России.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Результаты исследования и их обсуждение.

Обобщение анамнестических данных позволило отметить, что средний возраст наблюдаемых женщин составил $32,4 \pm 1,28$ года: 14 пациенток от 21 до 25 лет (15,5%), 5,3

пациенток 26-35 лет (58,8%), 23 пациенток 36-39 лет (25,5%) (рис. 2). В основном это были женщины со средним специальным или высшим образованием.

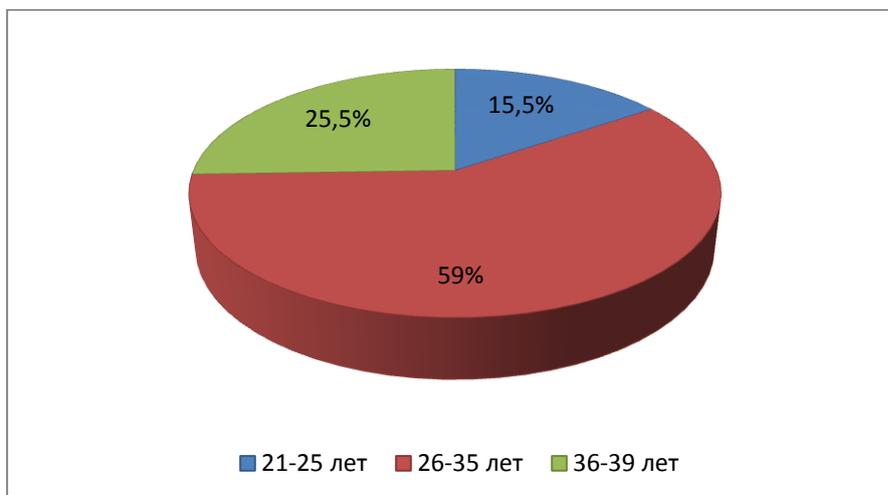


Рис. 2. Распределение больных по возрасту.

Основной жалобой на момент обращения у пациенток основной группы было отсутствие беременности в течение 2-8 лет в результате регулярной половой жизни без контрацепции. Пациентки так же жаловались на длительные и/или обильные, скудные, болезненные менструации, боли во время полового контакта, частые рецидивы ВЗОМТ. 48,3% пациенток ОГ и 14 (46,6%) ГС жаловались на периодически появляющиеся выделения из наружных половых путей. Частота гинекологических заболеваний у пациенток с ХЭ основной группы и ГС демонстрирует высокий показатель инфекций передаваемых половым путем в анамнезе – 86,6% в ОГ и 76,6% в группе сравнения. Пациентки отмечали частые ВЗОМТ в виде аднекситов, метроэндометритов – 76,6% в ОГ и 70% в ГС, с выделением условно-патогенной флоры, ИППП, вирусов и грибов рода *Candida*. По данным обследования выявления генома ДНК методом ПЦР из полости матки выявлены: *Ureaplasma urealiticum* – 17,7% , *Chlamydia trachomatis* – 7,7%, *Mycoplasma genitalium* – 13,3%, *Mycoplasma hominis* – 13,3%, HSV – 1,1%, *Gardnerella vaginalis* – 23,3%. *Staphylococcus saprofitikus* – 15,5%, *Streptococcus* – 10%, *Escherichia coli* – 18,8%, *Enterococci* – 3,3%, *Candida albican* у 8,8% пациенток. Стерильные посева были у 6,6%: из них при микроскопии мазков у 2-х лейкоциты значительное количество, флора смешанная. В каждом конкретном случае встречались ассоциации нескольких видов микроорганизмов и вирусов.

Все пациенты с вторичным бесплодием в анамнезе имели от 2 до 5 беременностей. У 43,3% пациенток основной группы были 1 роды, у 33,3% - 2 родов. В группе сравнения у 53,3% были 1 роды, у 30% - 2 родов. Острый послеродовой эндометрит развился у 5% пациенток ОГ и 6,6% пациенток ГС. Роды путем операции кесарево сечение имели место у 45% пациенток ОГ и 40% ГС. Консервативная миомэктомия проводилась 18,3% пациенткам ОГ и 23,3% пациенткам ГС. Лечебно диагностическое выскабливание полости матки по поводу меноррагий и/или полипов эндометрия проводилось 51,6% пациентке ОГ и 53,3% ГС.

Таким образом, наличие воспалительных процессов органов малого таза у обследованных больных, высокий процент полостных оперативных вмешательств, внутриматочной контрацепции, выскабливаний полости матки с целью прерывания беременности, лечебно-диагностических внутриматочных манипуляций явились основными патогенетическими факторами развития хронического эндометрита, на что неоднократно указывали многие авторы [35,39,40,61,90 и др.].

При ультразвуковом исследовании у всех наблюдаемых пациенток размеры и форма матки были нормальные. Признаков эндометриоза, миоматозных узлов и объемных образований придатков не выявлено. Объем и размеры яичников были в пределах нормативных значений. Количество фолликулов в одном срезе составляло от 4 до 10, что является нормой для пациенток репродуктивного возраста.

Наряду с этим у всех 90 пациенток были выявлены следующие эхографические признаки хронического эндометрита: неоднородная эхоструктура эндометрия – 52,2%, неровный контур эндометрия – 46,6%, неравномерное расширение полости матки – 41,1%, газообразные пузырьки в полости матки 37,7%, неровность линии смыкания эндометрия передней и задней стенок матки – 31,1%, гиперэхогенные включения в проекции базального слоя в виде «ободка» - 17,7%, расширение вен миометрия больше 3-х мм – 48,8%, параметрия больше 5 мм – 41,1%. У каждой пациентки встречалось 2 и более эхографических признака.

Сравнительная динамика показателей ультразвукового исследования в результате проведенных реабилитационных мероприятий в клинических группах представлена на рис. 3.

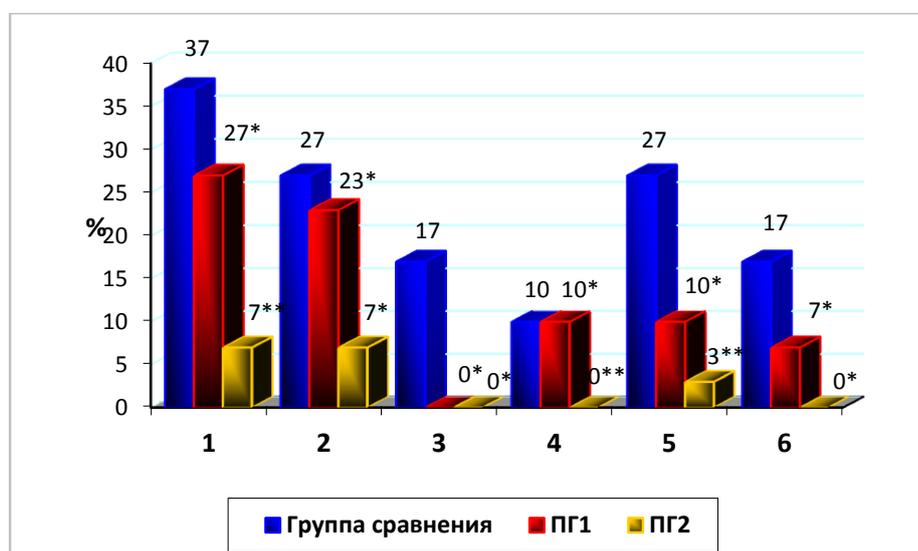


Рис. 3. Сравнительная эффективность результатов лечения по данным УЗИ

1 –неоднородная эхо структура эндометрия, 2 –неровный контур эндометрия, 3 – неравномерное расширение полости матки, 4 –газообразные пузырьки в полости матки, 5 – неровность линии смыкания эндометрия, 6 –гиперэхогенные включения в проекции баз. слоя
Примечание: достоверности различий показателей на рисунке обозначены: * - $p < 0,05$; ** $p < 0,01$

При проведении цветового доплеровского картирования во 2-й фазе менструального цикла диагностировано снижение кровотока во всех магистральных ветвях маточных артерий

наблюдаемых больных по сравнению с нормативными значениями, особенно на уровне базальных и спиральных артерий (табл. 1).

Таблица 1

Динамика показателей доплерометрии в аркуатных, радиальных, базальных, спиральных артериях у пациенток с ХЭ до и после лечения (M±m, n, p)

Параметры гемодинамики		группа сравнения (n= 30)	p	1-я подгруппа (n=30)	p	2-я подгруппа (n=30)	p	Норма
Аркуатные артерии Частота визуализации	До лечения	75%		73,3%		76,6%		
	После лечения	80%		93,3%		96,6%		
PI	До лечения	1,87±0,04	0,04*	1,82±0,04	0,01**	1,89±0,04	0,01**	1,40±0,06
	После лечения	1,67±0,03		1,68±0,03		1,49±0,03		
RI	До лечения	0,83±0,02	0,06	0,83±0,02	0,01**	0,84±0,02	0,01**	0,64±0,00 1
	После лечения	0,79±0,02		0,75±0,01		0,72±0,01		
S/D	До лечения	4,2±0,08	0,11	4,26±0,11	0,04*	4,35±0,11	0,01**	3,37±0,13
	После лечения	4,03±0,08		4,19±0,07		3,78±0,07		
Радиальные артерии Частота визуализации	До лечения	65%		70%		60%		
	После лечения	75%		90%		93,3%		
PI	До лечения	1,2±0,03	0,86	1,23±0,03	0,03*	1,22±0,03	0,01**	0,95±0,02
	После лечения	1,2±0,02		1,15±0,02		1,04±0,02		
RI	До лечения	0,74±0,02	0,14	0,8±0,02	0,01**	0,78±0,02	0,01**	0,59±0,01
	После лечения	0,71±0,02		0,7±0,01		0,67±0,01		
S/D	До лечения	3,26±0,08	0,44	3,25±0,07	0,01**	3,23±0,08	0,01**	2,45±0,05
	После лечения	3,04±0,07		2,92±0,05		2,63±0,05		
Базальные артерии Частота визуализации	До лечения	60%		66,6%		63,3%		
	После лечения	70%		83,3%		96,6%		
PI	До лечения	0,93±0,02	0,16	0,93±0,03	0,03*	0,87±0,02	0,01**	0,71±0,04
	После лечения	0,89±0,02		0,9±0,01		0,76±0,01		
RI	До лечения	0,64±0,01	0,16	0,63±0,01	0,01**	0,59±0,01	0,01**	0,48±0,02
	После лечения	0,61±0,01		0,57±0,01		0,55±0,01		
S/D	До лечения	2,59±0,06	0,21	2,54±0,07	0,01**	2,49±0,07	0,01**	1,98±0,07
	После лечения	2,36±0,04		2,33±0,04		2,14±0,04		
Спиральные артерии Частота визуализации	До лечения	25%		36,6%		26,6%		
	После лечения	30%		56,6%		76,6%		
PI	До лечения	0,64±0,01	0,11	0,61±0,02	0,03*	0,63±0,01	0,01**	0,48±0,04
	После лечения	0,58±0,01		0,58±0,01		0,53±0,01		
RI	До лечения	0,48±0,01	0,12	0,5±0,01	0,02*	0,5±0,01	0,01**	0,38±0,03
	После лечения	0,46±0,01		0,46±0,01		0,43±0,01		
S/D	До лечения	2,23±0,06	0,09	2,21±0,06	0,05*	2,32±0,06	0,01**	1,75±0,12
	После лечения	2,11±0,04		2,07±0,03		1,94±0,04		

Примечание: достоверности различий показателей в таблице обозначены: *- $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$.

В результате проведенного анализа выявлено, что показатели кровотока на уровне всех артерий существенно отличались от нормативных значений. Повышение значений углонезависимых индексов (PI, IR, S/D) уже отчетливо проявлялось на уровне радиальных, базальных и спиральных артерий.

При исследовании у 78,8% больной ХЭ имели место нарушения системного иммунитета на клеточном и гуморальном уровнях. Выраженный иммунный дисбаланс в гуморальном звене иммунитета подтверждался достоверным увеличением уровня сывороточных иммуноглобулинов классов А, М и особенно классов G, уровень которых был увеличен более, чем в 2 раза. Повышение всех трех классов иммуноглобулинов говорит о наличии воспалительного процесса. Повышение IgA в крови указывает на выраженность гуморального ответа при эндометрите, сопровождающегося сверхзащитой слизистых. IgG содержатся не только в сосудистом русле, но и легко проникают в экстравааскулярное пространство, где осуществляют защитную функцию благодаря токсиннейтрализующей и бактерицидной активности [3,90,109,110,117,131]. Диагностировано также увеличение количества ЦИК у обследованных больных до $81,2 \pm 3,8$ ЕД против $44,9 \pm 4,1$ ЕД после лечения ($p < 0,05$).

Полученные во вторую фазу менструального цикла данные количественной оценки экспрессии иммуногистохимических маркеров воспаления CD 16, CD 56 и HLA-DR в эндометрии сопоставлялись с показателями системного иммунитета. У 71,1% из 90 больных ХЭ в эндометрии была зарегистрирована высокая экспрессия CD 16 (выше 10) на фоне небольшого количества CD 56 и HLA-DR – позитивных клеток, что подтверждает верифицированный в этих случаях ХЭ в стадии ремиссии и без признаков аутоиммунного повреждения слизистой оболочки матки. Соответственно у 18,8% пациенток ХЭ количество клеток, экспрессирующих CD16+, CD56+ было выше 10, а количество клеток, экспрессирующих HLA-DR(II)+ - от 0 до 10 в поле зрения, что свидетельствовало о хроническом воспалительном процессе с аутоиммунным компонентом, но без активации процесса. У всех наблюдаемых больных в нашем исследовании были выявлены плазмоциты (CD138+) в биоптатах эндометрия, из них у 65,5% от 2 до 5 в поле зрения, у 34,4% от 5 до 10 в поле зрения, что свидетельствовало в первом случае об умеренных, во втором случае – о выраженных проявлениях ХЭ ($p < 0,001$).

Проведенный анализ показателей системного и местного иммунитета свидетельствовал о том, что все больные с хроническим эндометритом имеют в той или иной степени выраженную недостаточность иммунной системы, усугубляющую течение воспалительного процесса [3,90,109,110,117,131].

На 7-10 день менструального цикла всем пациенткам проводилась диагностическая гистероскопия с прицельной биопсией эндометрия с целью морфологической диагностики хронического эндометрита.

В результате обследования установлено, что гистероскопические признаки ХЭ выявлены у 59 пациенток, что составляет 65,5%. У каждой пациентки отмечалось сочетание 2 или 3 гистероскопических признаков: неравномерная окраска эндометрия у 43,3% пациенток, гиперемия слизистой полости матки у 41,1%, неравномерная толщина эндометрия у 24,4%, наличие мелких, не деформирующих полость матки синехий у 13,3% и мелкие полиповидные разрастания полости матки у 7,7% пациенток.

Морфологическое исследование подтвердило наличие воспалительного процесса в эндометрии у 100% обследованных больных. У этих пациенток в обследованных клинических группах были выявлены воспалительные инфильтраты, состоящие преимущественно из лимфоидных элементов, расположенные чаще вокруг желез и кровеносных сосудов, реже диффузно. Очаговые инфильтраты имели вид «лимфоидных фолликулов» и располагались не только в базальном, но и во всех отделах функционального слоя, в их состав входили также плазматические клетки, лейкоциты и гистиоциты. Плазматические клетки (до 5 в поле зрения) при морфологическом анализе определялись у 70% женщин. Диагностировались очаговый фиброз стромы, возникающий при длительном течении хронического воспаления, иногда захватывающий обширные участки. Склеротические изменения стенок спиральных артерий эндометрия диагностированы у 23,3% пациенток при длительном и упорном течении заболевания.

Координация полноценного процесса имплантации принадлежит эстрогенам и прогестерону [3,30,38,92,111,113,131,138]. Исследования рецепторного аппарата у женщин с ХЭ показало статистически значимое снижение экспрессии к эстрогеновым и прогестероновым рецепторам в железах и строме эндометрия у 81,1% пациенток с ХЭ и бесплодием по сравнению с фертильными женщинами.

В наблюдаемых клинических группах наблюдалась низкая экспрессия эстрогеновых рецепторов, как в железах, так и в строме эндометрия. Экспрессия рецепторов прогестерона в железах и строме эндометрия была умеренной. Определение стромального соотношения экспрессии PR/Er показало его увеличение: в группе сравнения до $3,56 \pm 0,87$; в 1-й подгруппе до $3,77 \pm 0,91$; во 2-й подгруппе до $3,54 \pm 0,88$ (при нормальных значениях от 2 до 3 ед.).

Полученные данные показали, что воспалительный процесс в эндометрии приводит не только к его морфологическим изменениям, но и отражается на формировании рецепторов к эстрогенам и прогестерону, являющихся одной из важных характеристик реализации репродуктивной функции. Исследования рецепторного аппарата диагностировало статистически значимое снижение экспрессии к эстрогеновым и прогестероновым рецепторам в железах и строме эндометрия у наших пациенток с ХЭ и бесплодием по сравнению с фертильными женщинами.

Непосредственные и отдаленные результаты лечения

Результаты клинических и специальных методов исследования позволили заключить, что у женщин с хроническим эндометритом, ассоциированным с

бесплодием, имеются выраженные морфофункциональные изменения эндометрия, его перфузии, системного и местного иммунитета, нарушение рецепции эндометрия, обеспечивающих процессы имплантации эмбриона. Характер выявленных нарушений у женщин с хроническим эндометритом и бесплодием определили необходимость проведения реабилитационных мероприятий.

Нами был предложен новый алгоритм прегравидарной подготовки женщин с бесплодием, ассоциированным с ХЭ, включающий проведение реабилитационных мероприятий с использованием современных инновационных медикаментозных и немедикаментозных технологий.

Проведенный анализ результатов лечения показал положительную динамику изучаемых показателей во всех клинических группах больных, страдающих ХЭ. Болевой синдром купировался у 66,7% пациенток ПГ1 при проведении комбинированного использования традиционной противовоспалительной терапии и внутриматочного введения противовоспалительных, иммунокорректирующих и дефибрирующих средств. В ПГ2 после проведения комплекса реабилитационных мероприятий с использованием электро-магнито-лазерной терапии, болевой синдром купировался полностью. В ГС после окончания традиционной терапии боли внизу живота отсутствовали у 30,0%, жалобы на наличие периодически возникающих болей предъявляли 70,0% больных. Таким образом, выраженный гипоалгезивный эффект был достигнут благодаря комплексному применению как методов лекарственной терапии, так и физиотерапевтических воздействий, причем, стойкий анальгетический эффект прослеживался в основной группе пациенток в течении 3 лет. Проведенные комплексные мероприятия положительно сказались на состоянии менструальной функции. Наблюдалось сокращение периода перименструальных мажущих кровянистых выделений до $2,2 \pm 0,6$ дня в ГС; $1,2 \pm 0,8$ дня в 1-й и полное их отсутствие во 2-й подгруппах больных с ХЭ.

Таблица 2

Сравнительные средние значения нарушений менструальной функции в клинических группах до и после лечения (M+m, n, p)

Менструальная функция	Группа сравнения (n=30)	1-я подгруппа (n=30)	2-я подгруппа (n=30)
Патология менструальной функции до лечения %	85	93	87
Патология менструальной функции после лечения %	70	43*	17**

Примечание: достоверности различий показателей в таблице обозначены:

*- $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$

Таким образом, включение в прегравидарную подготовку внутриматочного введения противовоспалительных, иммунокорректирующих и дефибрирующих препаратов, а также немедикаментозных методов лечения (КАП-ЭЛМ-01 «Андрогин») способствовало статистически значимому регрессу клинической симптоматики и нормализации менструального цикла у подавляющего большинства женщин с хроническим эндометритом (табл.2).

Общепризнано, что одним из признаков пролонгации воспаления и замедления репаративных процессов является дисбаланс в иммунной системе, а критерием эффективности лечения – восстановление иммунитета. Одинаково достоверной ($p < 0,01$) у пациентов ПГ1 и ПГ2 была положительная динамика показателей иммунограммы. Отмечено восстановление до нормальных значений всех изучаемых показателей сывороточных Ig, снижение в крови титра ЦИК ($p < 0,05$), активация клеточного звена иммунитета ($p < 0,01$) и восстановление соотношения Т-лимфоцитов с хелперной и супрессорной активностью, что обусловило повышение иммунорегуляторного индекса. При применении только традиционной медикаментозной терапии были получены достоверные сдвиги лишь отдельных показателей клеточного иммунитета (табл. 3).

Таблица 3

Динамика основных показателей иммунитета у больных ХЭ при различных вариантах лечения ($M \pm m$, n, p)

Показатель	Группы больных					
	ГС (n=20)		ПГ1(n=30)		ПГ2 (n=25)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Т-лимфоциты CD3 % абс.	31,2±2,4 764,8±29,3	36,2±2,8 795,9±30,1	33,2±2,0 782,2±26,6	48,7±2,7* 976,1±31,4 *	31,8±2,1 760,2±38,3	53,0±2,5** 1002,2±35,8 **
Т-хелперы CD4 % абс.	19,2±1,3 205,6±13,3	20,8±1,5 218,9±12,3	18,8±1,1 218,6±13,2	29,6±1,4* 258,4±12,4*	19,1±1,3 208,6±12,0	28,6±1,8** 288,2±11,8**
Т-супрессоры CD8 % абс.	28,8±1,3 189,8±9,8	28,1±0,7 194,8±8,8	27,6±0,9 194,8±8,8	21,2±0,7* 148,4±6,9*	29,8±6,3 192,2±8,1	19,2±1,2** 114,5±9,4**
ИРИ (CD4/CD8)	0,73±0,04	0,79±0,02	0,75±0,02	1,48±0,02**	0,77±0,04	1,68±0,01**
В-лимфоциты CD22 % абс.	38,9±2,1 602,1±21,6	37,8±2,5 610,8±21,4	39,2±2,4 607,3±21,8	25,5±1,5* 488,2±20,2*	40,4±1,8 610,3±20,2	22,9±1,7* 451,2±18,2*
IgA (мг/мл)	1,96±0,06	1,89±0,04	1,94±0,07	1,62±0,04*	1,98±0,06	1,51±0,09 **
IgM (мг/мл)	1,82±0,07	1,78±0,1	1,88±0,08	1,52±0,07*	1,78±0,08	1,49±0,04*
IgG (мг/мл)	21,9±1,2	20,1±1,15	21,8±1,2	16,6±1,12*	20,9±1,16	11,6±1,2**
ЦИК (ЕД)	78,6±3,2	74,4±2,8	81,2±3,8	44,9±4,1**	79,8±3,2	38,8±1,8*

Примечание: достоверности различий показателей в таблице обозначены: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$.

При анализе показателей местного иммунитета отмечено повышение CD56+ NK-клеток в эндометрии у пациенток, прошедших комплексную прегравидарную подготовку, что является хорошим прогностическим признаком для нормального течения имплантации.

Динамика ЭХО - графических показателей в процессе проведения лечебных мероприятий показала снижение степени выраженности и частоты выявления патологических изменений в эндометрии, характерных для ХЭ. Несоответствие структуры эндометрия фазе исследования и расширение полости матки после лечения отсутствовало у пациенток всех клинических групп. У пациенток 1-й и 2-й подгрупп достоверно реже определялась неоднородность структуры эндометрия: 7% против 63% в исходном состоянии ($p < 0,05$) и 27,0% против 57% в исходном состоянии ($p < 0,05$). У женщин группы сравнения после проведения традиционной медикаментозной терапии положительные изменения в структуре эндометрия определялись значительно реже (35% против 53%).

Проведенные реабилитационные мероприятия способствовали увеличению толщины эндометрия. В 1-й подгруппе после курса внутриматочных инстилляций толщина срединного М-эхо достоверно увеличилась и превысила 8 мм у 66,7% пациенток, во 2-й подгруппе после комплексной прегравидарной подготовки с использованием физических методов лечения – у 86,7%, а в ГС после проведения только медикаментозной терапии – всего у 30% женщин (табл. 4).

При проведении ЦДК отмечена существенная позитивная динамика в 1-й и 2-й подгруппах основной группы наблюдаемых больных, свидетельствующая об улучшении васкуляризации эндометрия. При этом использование современных немедикаментозных технологий (КАП-ЭЛМ-01 «Андрогин») существенно улучшило визуализацию сосудов матки, приблизив ее к результатам у фертильных женщин, тогда как в ГС после традиционной терапии визуализация базальных и спиральных артерий незначительно улучшилась и не достигла показателей фертильных женщин.

Таблица 4

Толщина М -ЭХО в период «имплантационного окна»

ЛГ 21+7 до и после лечения

Толщина М-ЭХО	ГС (n= 30) до лечения		ГС (n= 30) после лечения		ПГ1 (n=30) до лечения		ПГ1 (n=30) после лечения		ПГ2 (n=30) до лечения		ПГ2 (n=30) после лечения	
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
М-ЭХО= 5-7мм	21	70	21	70	20	66,6	10	33,3*	22	73,3	4	13,3**
М-ЭХО= 8-14мм	5	16,6	9	30	7	23,3	20	66,7*	3	10	26	86,6**
М-ЭХО= 16-18мм	4	13,3	0	0	3	10	0	0	5	16,6	0	0

Примечание: достоверности различий показателей в таблице обозначены: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$.

Проведенный сравнительный анализ полученных количественных данных продемонстрировал снижение показателей сосудистого сопротивления (PI, IR) в 1-й и 2-й подгруппах ($p < 0,01$) на всех уровнях сосудистого дерева матки, особенно динамика была выражена на уровне мелких артерий (базальных и спиральных). Изменения углoneзависимых индексов в этих группах были достоверными по сравнению с исходными значениями. Таким образом, положительные изменения перфузии матки, особенно, в мелких артериях (снижение периферического сосудистого сопротивления, улучшение венозного оттока, нормализация индексов КСК, улучшение визуализации базальных и спиральных артерий матки, увеличение симметричности васкуляризации миометрия) выявлены в результате комплексных реабилитационных мероприятий с использованием инновационных технологий (у 83,3% 1-й и у 96,6% пациенток 2-й подгрупп). В ГС (после курса традиционной терапии) положительная динамика количественных показателей (снижение периферического сосудистого сопротивления) кровотока была зарегистрирована в основном на уровне аркуатных артерий.

После завершения реабилитационных мероприятий структура нормального эндометрия отмечалась у 86,6% пациенток 1-й и 96,6% 2-й подгрупп. В результате лечения у пациенток этих групп исчезли признаки эндометрита. При исследовании биоптатов поверхностный эпителий восстановился и представлял собой единый слой плотно расположенных эпителиоцитов с равномерной щеточной каймой. У женщин группы сравнения после традиционной медикаментозной терапии нормальная картина эндометрия зарегистрирована в 30% случаев, и частота патологических находок после лечения продолжала оставаться высокой: очаговый склероз сохранялся в 37% случаев, лимфоидная инфильтрация - в 30%, плазматические клетки обнаруживались в 17% случаев (рис.4).

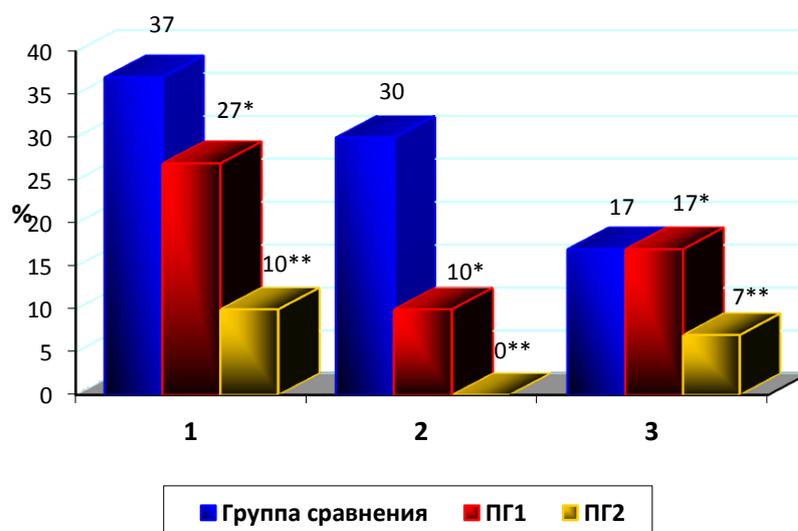


Рис. 4. Распределение результатов в трех группах «после» лечения:

1 –очаговыйфиброзстромыисклеротическиезменениястенокспиральныхартерийэндометрия, 2 –лимфоидные фолликулы с плазматическими клетками и эозинофилами, 3 –лимфоидные фолликулы с плазматическими клетками.

Примечание: достоверности различий показателей в таблице обозначены: * - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$.

В лучшую сторону изменилась и рецептивность эндометрия. Так во 2-й подгруппе ни у одной из пациенток не отмечались желез с отсутствием экспрессии к эстрогенам или к прогестерону. Во 1-й подгруппе лишь у 10,0% женщин сохранялась в эпителии низкая экспрессия к эстрогенам, и у такого же количества к прогестерону, т.е. число больных с наиболее выраженными отклонениями изучаемых показателей сократилось в 3-4 раза ($p < 0,05$). Умеренная экспрессия к эстрогенам в клетках эпителия в первой подгруппе была найдена у 26,6% женщин, к прогестерону - у 13,3%. После комплексного лечения с использованием КАП-ЭЛМ-01 «Андрогин» выраженная экспрессия к эстрогенам и прогестерону клетках эпителия после лечения отмечалась у всех пациенток. В целом, преобладающей категорией пациенток после проведения комплексной реабилитации стали женщины с умеренной и выраженной экспрессией к рецепторам эстрогенов и выраженной - к прогестерону. В ГС показатели имели несколько иную динамику. В частности, у 53,3% больных в клетках эпителия сохранялась низкая экспрессия к эстрогенам и у 70% к прогестерону. Динамика изучаемых показателей при исследовании рецепции к гормонам яичников в строме эндометрия в 1-й и 2-й подгруппах ОГ показала, что количество пациенток с умеренной или выраженной рецепцией в строме к стероидным гормонам увеличилось после проведения прегравидарной подготовки до 100% ($p < 0,05$). В группе, получавшей традиционное лечение, несколько уменьшилось количество случаев с низкой и нулевой экспрессией эстрогенов в строме. Что же касается экспрессии рецепторов к прогестерону, то у этой категории больных изменения были еще менее существенными - низкая экспрессия в строме эндометрия сохранялась у 30,0% пациенток. Таким образом, нами установлена способность внутриматочного введения лекарственных препаратов противовоспалительного, иммуномодулирующего и дефиброзирующего действия, и еще, в большей степени, комплексного их применения с электро-магнито-лазерной терапией восстанавливать не только макро- и микроскопические, т.е. структурные, но и важнейшие функциональные параметры эндометрия - экспрессию эстрогеновых и прогестероновых рецепторов, что является необходимым условием его адекватных пролиферативных и секреторных преобразований в коррекции нарушений фертильной функции.

Учитывая полученные результаты эхографического, доплерографического, морфологического и иммуногистохимического исследований можно с уверенностью сделать вывод, что назначение традиционной противовоспалительной терапии является необходимым в лечении хронического эндометрита, но не окончательным этапом.

Результаты исследований, полученные у пациенток первой подгруппы говорят о том, что внутриматочное введение препаратов, непосредственно действующих на поврежденный эндометрий одновременно с традиционным назначением препаратов, более рациональный способ для устранения патологических изменений в эндометрии.

Наиболее эффективным вариантом лечения является комплексная терапия с использованием современных физиотерапевтических технологий. По данным, полученным по окончании лечения следует, что у пациенток 2-й подгруппы более, чем в 80% случаев наблюдается восстановление структуры и функции эндометрия после перенесенного хронического эндометрита.

Динамика показателей всех специальных методов исследования, позволила определить более высокую терапевтическую эффективность проведенных реабилитационных мероприятий у пациенток с использованием комплексного лечения (традиционная терапия + внутриматочные инстилляци + электроимпульсная магнитолазерная терапия): ПГ2 – «значительное улучшение» - 86,6%, «улучшение» - 13,3%, «отсутствие эффекта» - 0%. В ПГ1 (традиционная терапия + внутриматочные инстилляци) - «значительное улучшение» - 46,6%, «улучшение» - 53,3%, «отсутствие эффекта» - 0%; В группе сравнения (традиционная терапия): «значительное улучшение» - 6,6%, «улучшение» - 16,6%, «отсутствие эффекта» - 76,6% (табл. 5).

Таблица 5

Анализ клинической эффективности и отдаленных результатов.

Характер изменений	ГС (n=30)		ПГ1 (n=30)		ПГ2 (n=30)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Значительное улучшение	2	6,6	14	46,6*	26	86,6**
Улучшение	5	16,6	16	53,3*	4	13,3
Отсутствие эффекта	23	76,6	-	-	-	-
Спонтанная беременность	2	6,7	9	30*	12	40**

Примечание: достоверности различий показателей в таблице обозначены: *- p<0,05; ** - p<0,01.

Основным показателем эффективности проведенных реабилитационных мероприятий является восстановление репродуктивной функции.

Из 30 пациенток группы сравнения беременность наступила у 2 (6,7%). Из них у 1 женщины беременность самопроизвольно прервалась в 1 триместре; у 1 – завершилась своевременными родами. Таким образом, благоприятный исход беременности у женщин ГС составил 3,3%.

В 1-й подгруппе основной группы беременность наступила у 10 женщин (33,3%), из них у 1-й имела место внематочная беременность. Благоприятный исход беременности у женщин ПГ1 составил 30%.

Во 2-й подгруппе основной группы беременность наступила у 12(40%) женщин, у 11 окончилась своевременными родами живым плодом (36,6%), у 1-й преждевременные роды живым плодом. Благоприятный исход беременности у женщин ПГ2 составил 40%.

Таблица 6

Частота наступления беременности в клинических группах после проведенных реабилитационных мероприятий и ее исходы

Исходы беременностей	Группа сравнения (n=30)		Основная группа			
			1 подгруппа (n=30)		2 подгруппа (n=30)	
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
Своевременные роды	1	3,3	9	30*	11	36,6**
Преждевременные роды	-	-	-	-	1	3,3
Самопроизвольные выкидыши	1	3,3	-	-	-	-
Внематочная беременность	-	-	1	3,3	-	-

Примечание: достоверности различий показателей в таблице обозначены: *- p<0,05; ** - p<0,01.

Таким образом, применение комплексных реабилитационных мероприятий с использованием внутриматочного введения противовоспалительных, иммуномодулирующих и дефиброзирующих средств в сочетании с физиотерапевтическими методами, потенцирующими и пролонгирующими их действие, оказывает более значимое позитивное влияние на восстановление морфофункционального состояния эндометрия, его рецептивности и фертильности женщин с бесплодием по сравнению с традиционной медикаментозной терапией, что подтверждено и нашим исследованием.

ВЫВОДЫ

1. В Республике Северная Осетия - Алания за последние годы отмечено увеличение числа пациенток с хроническим эндометритом, следствием чего явился рост удельного веса бесплодия воспалительного генеза (с 13% до 28,2%). При морфологическом исследовании в дни «имплантационного окна» выявлены выраженные морфофункциональные изменения: воспалительные инфильтраты, состоящие преимущественно из лимфоидных элементов, расположенных вокруг желез и кровеносных сосудов, наличие плазматических клеток (у 70%), лейкоцитов и гистиоцитов, очаговый фиброз стромы, склеротические изменения стенок спиральных артерий эндометрия, подтвердившие наличие воспалительного процесса.
2. Результаты клинических и специальных методов исследования показали, что у женщин с бесплодием, ассоциированным с хроническим эндометритом, имеет

- место истощение резервных возможностей системного (78,8%) и местного (90%) иммунитета, что подтверждено достоверным увеличением уровня сывороточных иммуноглобулинов классов А, М, G и количества циркулирующих иммунных комплексов более, чем в 2 раза.
3. Полученные данные количественной оценки экспрессии иммуногистохимических маркеров воспаления CD 16, CD 56 и HLA-DR в эндометрии показали у 71,1% больных с ХЭ высокую экспрессию CD 56 и HLA-DR – позитивных клеток, что подтверждает верифицированный в этих случаях ХЭ.
 4. Выявлена высокая инфицированность эндометрия у 93,4% пациенток с бесплодием, ассоциированным с ХЭ. Идентификация возбудителей методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) позволила диагностировать: *Gardnerella vaginalis* – 23,3%, *Ureaplasma urealiticum* – в 17,7% случаев, *Mycoplasma genitalium* – 13,3%, *Mycoplasma hominis* – 13,3%, *Chlamydia trachomatis* – 7,7%, *Escherichia coli* – 18,8%, *Staphylococcus saprofitikus* – 15,5%, *Streptococcus* – 10%.
 5. Использование в реабилитации больных с хроническим эндометритом и бесплодием внутриматочного введения противовоспалительных, иммунокорректирующих, дефибрирующих средств способствовало ликвидации клинических проявлений заболевания у 50%, улучшению рецептивности эндометрия у 81,1%, восстановлению структурно-функциональных изменений в эндометрии у 73,3% интенсификации маточного кровотока у 53%, что привело к восстановлению фертильности у 30% пациенток.
 6. Проведенные лечебные мероприятия способствовали увеличению толщины эндометрия в группах больных с бесплодием. Так в 1-й подгруппе с использованием системной и локальной терапии толщина срединного М-эхо достоверно увеличилась у 43,4% пациенток и превысила 8 мм; во 2-й подгруппе с дополнительным использованием физиотерапевтического лечения число женщин с толщиной эндометрия 8-14мм составило 86,6%, в отличие от группы сравнения, где нормальная толщина эндометрия диагностирована только в 30% случаев.
 7. Разработанный алгоритм прегравидарной подготовки женщин Республики Северная Осетия – Алания, с хроническим эндометритом и бесплодием, основанный на комплексном проведении реабилитационных мероприятий с использованием как инновационных медикаментозных, так и физиотерапевтических (электроимпульсной-магнито-лазерной терапии) технологий, позволил улучшить имплантационную способность эндометрия и добиться восстановления репродуктивной функции в 40% случаев.

Полученные выводы позволяют дать **практические рекомендации:**

1. Рекомендовать пациенткам с бесплодием, ассоциированным с хроническим эндометритом, в обязательном порядке проводить прегравидарную подготовку по разработанному алгоритму (приложение 1).

2. Применение традиционной антибактериальной терапии должно осуществляться в соответствии от вида возбудителя и его чувствительности.

3. Применение внутриматочного введения противовоспалительных, иммуномодулирующих и дефиброзирующих препаратов у больных с хроническим эндометритом позволяет значительно снизить лекарственную нагрузку на организм больной, избежать рецидивов воспалительного процесса в матке и повторных курсов антибактериальной терапии. В качестве устройства для введения комплекса препаратов в полость матки использовать катетер-баллон Фолея, с помощью которого больной ежедневно вводить 5 мл мирамистина, через 5 минут цефтриаксон, а затем через 5 минут по четным дням вводить 5 мл дерината, а по нечетным дням 3 тыс.ед. лонгидазы, сразу после процедуры во влагалище поставить тампон с мирамистином на 2 часа, на ночь во влагалище ввести одну таблетку «тержинан». В качестве гормональной поддержки второй фазы цикла с 12-го дня назначить дюфастон по 1 таблетке через каждые 12 часов. Всего пациентке проделать 6 процедур. Лонгидазу 3 тыс. единиц (1 флакон) и деринат 5 мл (1 ампула) продолжать вводить внутримышечно медленно через день – всего по 5 дней вместе с внутриматочными инстилляциями.

4. Для повышения эффективности лечения больных бесплодием и нарушением имплантационной способности эндометрия целесообразно использовать электролазерно-магнитную терапию с помощью аппарата КАП-ЭЛМ-01 «Андро-гин».

Процедуры рекомендуется проводить в положении больной лежа на спине с разведенными согнутыми ногами. Полостной электрод вводится в задний свод влагалища до появления сопротивления тканей, пластинчатый электрод 6x9 см располагается в надлобковой области (горизонтально). Рекомендуется воздействие пачками (возбуждение – 6 с, пауза – 2 с) ассиметричных биополярных импульсов с чередованием по 10 мин положительной и отрицательной полярности, режим 3; частота 10 Гц; девиация 20%. Лазерно-магнитная терапия от трансвагинального датчика проводится синфазно с электростимуляцией, от накожного датчика - непрерывно, при этом излучатель располагается над лоном. Накожный нейростимулятор устанавливается на поясничные сегменты спинного мозга, интенсивность воздействия подбирается индивидуально (до ощущения легкого покалывания или легкой вибрации). Цветоритмотерапия осуществляется через специальные очки путем подбора цветов с учетом клинической картины заболевания, психофизиологических расстройств и с длительностью светового сигнала 8 с. Общая продолжительность процедуры 20 мин, 1 раз в сутки, ежедневно, 10 процедур.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

- 1. Золоева И.А., Использование курортных и физических факторов в прегравидарном периоде у женщин с нарушениями репродуктивной функции/ Л.В. Цаллагова, И.В. Кабулова, И.А. Золоева, Д.К. Алборов// Курортная медицина.- Пятигорск 2014, №2,-С.46-50.**
- 2. Золоева И.А., Роль хронического эндометрита в генезе бесплодия/ Л.В. Цаллагова, И.В. Кабулова, И.А. Золоева// Кубанский научный медицинский вестник №4(146) – 2014.-С. 131-136.**
- 3. Золоева И.А., Эффективность лечения болевого синдрома и репродуктивных нарушений при хроническом сальпингоофорите/ Л.В. Цаллагова, И.В. Кабулова, М.А. Гасиева, И.А. Золоева, З.В. Баскаева// Курортная медицина.- Пятигорск 2015, №2,-С.168-170.**
- 4. Золоева И.А., Эффективность использования локальной терапии при хроническом эндометрите / Л.В. Цаллагова, И.В. Кабулова, И.А. Золоева// Кубанский научный медицинский вестник №3(158) – 2016.-С. 62-67.**
- 5. Золоева И.А., Терапия хронического эндометрита у женщин с нарушением репродуктивной функции/ Л.В. Цаллагова, И.В. Кабулова, И.А. Золоева, Д.К. Алборов// Лечение и профилактика №2 (18) 2016. – С. 15-20.**
- 6. Владикавказский медико-биологический вестник:«Послеоперационная профилактика тазовых перитонеальных спаек у пациенток с бесплодием с использованием современных немедикаментозных технологий» - 2016, №3, стр.**
- 7. Золоева И.А., Оптимизация комплексной этиотропной терапии хронического эндометрита/ И.В. Кабулова, И.А. Золоева// Вестник Дагестанской государственной медицинской академии №1(22) - 2017. - С. 52-57.**
- 8. Золоева И.А. Роль хронического эндометрита у женщин репродуктивного возраста и методы его лечения/И.А. Золоева, И.В. Кабулова// Материалы XIII научной конференции молодых ученых и специалистов СОГМА с международным участием – Владикавказ 2014, С.- 115-118.**
- 9. Золоева И.А. Лечение хронического эндометрита без антибактериальных препаратов/И.А. Золоева, И.В. Кабулова// Материалы XIV научной конференции молодых ученых и специалистов СОГМА с международным участием – Владикавказ 2015, С.- 95-101.**
- 10. По теме диссертации получен патент на изобретение: «Способ лечения больных с хроническим эндометритом и трубно перитонеальным фактором бесплодия» - патент на изобретение №2557957 РФ: МПК А61К 31/165 А61К31/542 А61К31/711 А61К38/47 А61К31/7048 А61М25/10 А61Р15/00. / Цаллагова Л.В., Золоева И.А., Майсурадзе Л.В., Кабулова И.В., заявитель и патентообладатель ГБОУ ВПО «СОГМА» МЗ РФ - №2014119072; начало действия патента: 12.05.2014 публикация патента 30.06.2015.**

ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

ВЗОМТ –	воспалительные заболевания органов малого таза
ВМК –	внутриматочный контрацептив
ВРТ –	вспомогательные репродуктивные технологии
ГС -	группа сравнения
ИИСМ –	искусственная инсеминация спермой мужа
КАП –	аппаратно - программный комплекс
КСК –	кривые скоростей кровотока
НЛФ –	нарушение лютеиновой фазы
ОГ -	основная группа
ПГ1 -	подгруппа 1
ПГ2 -	подгруппа 2
УПМ -	условно-патогенная микрофлора
ХЭ –	хронический эндометрит
ЦДК –	цветовое доплеровское картирование
ЦИК –	циркулирующие иммунные комплексы
ЦМВ –	цитомегаловирусная инфекция
ЭГСГ –	эхогистеросальпингография
ЭКО –	экстракорпоральное оплодотворение
Ed –	конечная диастолическая скорость
ER –	эстрогеновые рецепторы
PR –	рецепторы к прогестерону
PI –	пульсационный индекс
Ps –	максимальная систолическая скорость
RI –	индекс резистентности
S/D –	систола - диастолическое соотношение