

Статья поступила в редакцию 10.07.2018 г.

Скоропашкая О.А., Яворская С.Д., Фадеева Н.И.
Алтайский государственный медицинский университет,
г. Барнаул, Россия

ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ НА УЛЬТРАЗВУКОВЫЕ И РЯД ИММУННО-ГИСТОХИМИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ КОМБИНИРОВАННОГО ДВУХЭТАПНОГО ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ЭНДОМЕТРИТА У ИНФЕРТИЛЬНЫХ ПАЦИЕНТОК С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ НА ЭТАПЕ РЕАБИЛИТАЦИИ ПРОЛОНГИРОВАННОГО КУРСА АМПЛИПУЛЬСТЕРАПИИ

Цель исследования – определить эффективность двухэтапного курса терапии хронического эндометрита с применением на этапе реабилитации трехмесячного курса амплипульстерапии.

Материалы и методы. Проведено моноцентровое, проспективное исследование в группе пациенток ($n = 25$) с хроническим эндометритом и бесплодием, которые на этапе реабилитации получали пролонгированный курс амплипульстерапии. Курс амплипульстерапии состоял из десяти ежедневных процедур с 5-7 по 17-20 день цикла с перерывом на выходные дни на аппарате «Амплипульс-5». Пайпель-биопсия эндометрия проводилась на 5-7 день цикла с последующим гистологическим и гистохимическим исследованиями биоптата. Иммуногистохимическое определение характера воспаления проводилось по методу Е.А. Михниной. Статистический анализ полученных результатов проведен с помощью программы для статической обработки Statistic 10.

Результаты. По завершению терапии у всех пациенток отмечено улучшение гистологической картины в виде снижения частоты лимфоцитарной инфильтрации, представленной только диффузной формой (100 % и 20 %; $p = 0,00001$).

Заключение. Разработанная нами методика двухэтапного курса терапии хронического эндометрита с применением пролонгированной амплипульстерапии на этапе реабилитации позволяет добиться значимого улучшения эндометрия по данным ультразвука, восстановления нормальной его структуры по данным гистероскопии и пайпель-биопсии в 70 % случаев.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: хронический эндометрит; амплипульстерапия; иммуногистохимия; реабилитационный этап.

Skoropaskaya O.A., Yavorskaya S.D., Fadeeva N.I.
Altai State Medical University, Barnaul, Russia

IMPACT OF ASSESSMENT TO AN ULTRASONIC AND SOME OF IMMUNE-HISTOCHEMICAL PARAMETERS OF A COMBINED TWO-STAGE TREATMENT OF CHRONIC ENDOMETRITIS OF INFERTILE PATIENTS WITH THE PROLONGED COURSE OF AMPLIPULSE THERAPY

The aim of of research – determine the effectiveness of two-stage therapy of chronic endometrium through the use of recuperating a three-month course of amplipulsetherapy

Materials and methods. Monocentropus conducted, a prospective study in a group of patients ($n = 25$) with chronic endometritis and infertility that are at the stage of rehabilitation received a prolonged course of amplipulsetherapy. The course of amplipulsetherapy consisted of 10 daily treatments with 5-7 at the 17-20 day cycle with a break on weekends, the unit «Amplipuls-5». Pipel biopsy of the endometrium was performed on the 5-7 day of the cycle with subsequent histological and histochemical studies of the biopsy. Immunohistochemical determination of the nature of inflammation was carried out according to the method of E.A. Mignini. Statistical analysis of the results was carried out using the program for static processing of Statistical 10.

Results. Upon completion of therapy, all patients showed an improvement in the histological picture in the form of a decrease in the frequency of lymphocytic infiltration, represented only by a diffuse form (100 % and 20 %; $p = 0.00001$).

Conclusion. We have developed a two-step technique of therapy chronic endometritis, with the use of prolonged amplipulsetherapy on the stage of rehabilitation allows to achieve a significant improvement of the endometrium according to the ultrasound, restoration of normal structure according to PayPal hysteroscopy and biopsy in 70 % of cases.

KEY WORDS: chronic endometritis; amplipulstherapy; immunohistochemistry; rehabilitation.

Хронический эндометрит, при своей большой распространенности в популяции современных женщин (78-85 %) и значимом отрицательном влиянии на фертильность (бесплодие 20 %) и вынашивание беременности (невынашивание 50 %) в настоящее время является нерешенной проблемой репродуктологии [1]. Основная проблема – наличие

склеротического поствоспалительного процесса, нарушающего нормальную секреторную перестройку эндометрия, без которой невозможна полноценная nidация плодного яйца и развитие беременности [2]. Предлагаются различные методы прегравидарной подготовки при хроническом эндометрите, направленные на устранение выше перечисленных нарушений. На-

и более часто используются неспецифические иммуномодуляторы, гормонотерапия, преформированные факторы [4], однако эффективность существующих в практике методик достаточно низка.

Цель нашего исследования — определить эффективность терапии хронического эндометрита, состоящей из этиотропной терапии (антибиотико- и/или противовирусной терапии) и прологированного курса амплипульстерапии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Данное исследование проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 г. № 266.

В исследование были включены 25 инфертильных (бесплодие 2-6 лет) пациенток в возрасте 30-35 лет с эхоскопическими параметрами и гистологически верифицированным хроническим эндометритом. Критериями включения были: верифицированный хронический эндометрит, инфертильность. Критерии исключения: а) прочие органические заболевания гениталий, б) ановуляции, в) трубно-перитонеальный фактор, г) мужской фактор бесплодия, д) субкомпенсированные и декомпенсированные соматические заболевания, е) возраст пациентки более 35 лет.

Нами разработан инновационный двухэтапный курс терапии хронического эндометрита. На первом этапе пациентки получали этиотропную антибиотикотерапию (и/или противовирусную) с двойным амбулаторным отрицательным контролем биопсии эндометрия на ИППП. На втором этапе — пролонгированный курс амплипульстерапии. Каждый курс физиотерапии состоял из 10 ежедневных процедур с 5-7 по 17-20 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. 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 «Преграavidарная подготовка» от 2017 года, пациентки получали фолиевую кислоту однократно утром с приемом пищи в дозе 400 мкг в течение 3 месяцев.

Всем пациенткам до и после курса терапии на 21-25 день менструального цикла, наряду со стандартными исследованиями (клинический и биохимичес-

кий анализ крови, анализ мочи, бактериоскопия и ПЦР-диагностика отделяемого цервикального канала и полости матки), в сыворотке крови были определены эстрадиол, эстриол, прогестерон, ДГЭС, тестостерон, 17-ОН-прогестерон и кортизол [3]. Пайпель-биопсия эндометрия проводилась на 5-7 день цикла с последующим гистологическим и гистохимическим исследованиями биоптата. Иммуногистохимическое определение характера воспаления проводилось по методу Е.А. Михниной и соавт. [4]. По предлагаемому способу, количество клеток CD56+, CD16+, HLA-DR(II)+ от 0 до 10 в поле зрения характерно для здоровых людей. При повышении только CD56+ (выше 10) диагностируют аутоиммунный хронический эндометрит. При повышении только CD16+ и HLA-DR(II)+ (выше 10) — хронический эндометрит с обострением или острый эндометрит. При повышении всех показателей диагностируется хронический эндометрит вне обострения.

Статистический анализ полученных результатов проведен с помощью программы для статической обработки Statistic 10. Значимыми считались значения $p \leq 0,05$. Для оценки типа распределения признаков в случае малых выборок использовали критерий Шапиро-Уилка, в случае больших выборок — критерий Колмогорова-Смирнова. Значения интервальных величин, подчиняющихся нормальному распределению, представлены в виде $M \pm m$, где M — выборочное среднее арифметическое и m — стандартная ошибка среднего. Значения качественных признаков представлены в виде наблюдаемых частот и процентов. В случаях нормального распределения, а также равенства выборочных дисперсий, для сравнения выборок использовали t -критерий Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При оценке гормонального профиля пациенток с хроническим эндометритом в динамике установлено, что уровень всех исследуемых показателей крови и мочи до и после курса терапии был в пределах возрастных норм. После курса терапии значимых изменений не произошло, что можно оценить как отсутствие влияния на гормональный профиль и безопасность данной методики (табл. 1).

При проведении УЗИ с цветным доплеровским картированием (ЦДК) на 21-23 день цикла до и после преграavidарной подготовки у пациенток были выявлены эхоскопические признаки улучшения структуры эндометрия: нормализация М-эхо ($8,1 \pm 1,8$ мм и $10,7 \pm 0,9$ мм; $P = 0,03$); уменьшение частоты «тонкого» (М-эхо < 7 мм) эндометрия: (11,9 % (ДИ_{95%} 5,9-17,5 %) и 5,95 % (ДИ_{95%} 3,4-10,0 %), $P = 0,037$); наличие гиперэхогенных включений — (100 % (ДИ_{95%} 93,9-100,0 %) и 75,6 % (ДИ_{95%} 67,8-88,0 %), $P = 0,012$); неоднородность контуров эндометрия (21,3 % (ДИ_{95%} 12,0-32,2 %) и 12,7 % (ДИ_{95%} 5,9-22,6 %), $P = 0,03$).

У всех пациенток показатели доплерометрии до и после курса терапии были в пределах репрезентативных значений (табл. 2).

Корреспонденцию адресовать:

СКОРОПАЦКАЯ Ольга Алексеевна,
656038, г. Барнаул, пр. Ленина, д. 40,
ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России.
Тел.: +7-906-942-91-38; +7-961-993-75-34.
E-mail: lipsi-gutan@yandex.ru

Таблица 1

Динамика средних уровней некоторых гормонов в крови, взятой на 21-23 день цикла у пациенток с хроническим эндометритом

Table 1

Average levels of some blood hormones on the 21-23 cycle's day in patients with chronic endometritis

	Уровень гормонов до лечения	Уровень гормонов после лечения	P	Референсные значения на 21-23 день цикла
Эстрадиол, пг/мл	152,78 ± 7,34	162,22 ± 10,43	0,27	48,3-211
Кортизол, мкг/дл	2,79 ± 0,53	3,70 ± 0,26	0,25	6,2-19,9
Эстриол, нмоль/л	0,8 ± 0,35	0,96 ± 0,31	0,28	0-1,4
Прогестерон, нмоль/л	5,87 ± 2,62	6,9 ± 1,89	0,17	0,5-9,4
17-ОНП, нмоль/л	5,96 ± 0,32	5,68 ± 0,33	0,98	1,0-11,5
АКТГ, пг/мл	37,44 ± 22,8	38,66 ± 21,29	0,94	0-46
ДГЭАС, мкг/дл	297,5 ± 26,3	299,2 ± 24,8	0,95	98,8-340
Общий тестостерон, нмоль/л	0,37 ± 0,03	0,36 ± 0,05	0,99	0,45-3,75

Несмотря на отсутствие статистических различий, до курса терапии большинство показателей находилось на пограничных значениях с нормой (80 %), после курса терапии все показатели уменьшились и стали приближенными к средним нормативным значениям у всех инфертильных пациенток с хроническим эндометритом.

При гистохимическом исследовании эндометрия до терапии выявлено повышение CD20+, CD138+, естественных киллеров (CD56+, CD16+) и лимфоцитов, экспрессирующих маркер активации комплекса гистосовместимости HLA-DR+ II класса, что характерно для хронического эндометрита вне обострения [1, 4].

После курса терапии произошло снижение частоты выявления в эндометрии повышенной лейкоцитарной активности: CD20+ (100 % и 35 %, P > 0,001); CD138+ (100 % и 70 %, P > 0,001); CD56+ (100 % и 70 %, P > 0,001); CD16+ (100 % и 70 %, P > 0,001); HLA-DRII+ (100 % и 60 %, P > 0,001) в сочетании со снижением среднего значения уровня активированных лейкоцитов: CD20+ (11,15 ± 1,2 и 6,0 ± 1,4, P > 0,001); CD138+ (16,54 ± 3,4 и 5,55 ± 0,2, P > 0,001); CD56+ (26,88 ± 3,6 и 13,55 ± 0,32, P = 0,015); CD 16+ (17,3 ± 2,43 и 10,11 ± 0,18, P = 0,01); HLA-DRII+ (19,55 ± 4,23 и 12,88 ± 2,3, P = 0,01).

При гистологическом исследовании пайпель-биоптатов эндометрия на 5-7 день цикла во всех случаях

Таблица 2

Данные доплерометрии у пациенток групп до и после курса терапии

Table 2

Doppler data of groups patients before and after the therapy course

Индекс резистентности (IR)	Первая группа n = 101 (100 %)			Норма
	До	После	P	
Правая маточная артерия (ПМА)	0,86	0,80	0,05	0,84 ± 0,06
Левая маточная артерия (ЛМА)	0,84	0,78	0,29	0,85 ± 0,06
Аркуатные артерии (АА)	0,80	0,74	0,69	0,7-0,8
Радиальные артерии (РА)	0,70	0,69	0,32	0,6-0,72
Базальные артерии (БА)	0,60	0,57	1,01	0,5-0,57

обнаружены воспалительные инфильтраты: диффузные – в 40 %, очаговые – в 60 % случаев. По завершению терапии у всех пациенток отмечено улучшение гистологической картины в виде снижения частоты лимфоцитарной инфильтрации, представленной только диффузной формой (100 % и 20 %; p = 0,00001). Очаговый фиброз, выявленный исходно в 50 % случаев, сохранился после терапии только у 10 % пациенток, в сочетании с диффузным лейкоцитарным инфильтратом. Гистологическое выздоровление выявлено у 70 % пациенток.

Сведения об авторах:

СКОРОПАЦКАЯ Ольга Алексеевна, аспирант, кафедра акушерства и гинекологии с курсом ПДО, ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России, г. Барнаул, Россия. E-mail: lipsi-gutan@yandex.ru

ЯВОРСКАЯ Светлана Дмитриевна, доктор мед. наук, профессор, кафедра акушерства и гинекологии, ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России, г. Барнаул, Россия.

ФАДЕЕВА Наталья Ильинична, доктор мед. наук, доцент, кафедра акушерства и гинекологии с курсом ПДО, ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России, г. Барнаул, Россия. E-mail: akgin1@agmu.ru

Information about authors:

SKOROPATSKAYA Olga Alekseevna, postgraduate student, department of obstetrics and gynecology, Altai State Medical University, Barnaul, Russia. E-mail: lipsi-gutan@yandex.ru

YAVORSKAYA Svetlana Dmitrievna, doctor of medical sciences, professor, department of obstetrics and gynecology, Altai State Medical University, Barnaul, Russia.

FADEEVA Natalia Ilinichna, doctor of medical sciences, docent, department of obstetrics and gynecology, Altai State Medical University, Barnaul, Russia. E-mail: akgin1@agmu.ru

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, разработанная нами методика двухэтапного курса терапии хронического эндометрита с применением пролонгированной амплипульстерапии на этапе реабилитации позволяет нормализовать местный иммунный статус пациенток, добиться значимого улучшения эндометрия по данным ультразвука, восстановления нормальной его структуры по

данным гистероскопии и пайпель-биопсии в 70 % случаев.

Информация о финансировании и конфликте интересов

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Amir W, Micha B, Ariel H, Liat LG, Jehoshua D, Adrian S. Predicting factors for endometrial thickness during treatment with assisted reproductive technology. *Fertil Steril.* 2007; 87(4): 799-804.
2. Lopes RG, Baracat EC, de Albuquerque Neto LC, Ramos JF, Yatabe S, Depes DB et al. Analysis of estrogen- and progesterone-receptor expression in endometrial polyps. *Invasive Gynecol.* 2007; 14(3): 300-303.
3. Mor G, Cardenas I. The immune system in pregnancy: a unique complexity. *Am. J. of Reprod. Immunol.* 2010; 63(6): 425-433.
4. Mihlina EA, Davydova NI, Kalinina NM, Ellinidi VN. Hormonal and immunological disorders in formation of endometrial pathology in women with external genital endometritis. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases.* 2006; LV(4): 1-14. Russian (Михлина Е.А., Давыдова Н.И., Калинина Н.М., Эллиниди В.Н. Гормональные и иммунологические нарушения в формировании патологии эндометрия у женщин с наружным генитальным эндометриозом // Журнал акушерства и женских болезней. 2006. Том LV, Вып. № 4. С. 1-14.)

