На правах рукописи

ПОГОРЕЛКО ДМИТРИЙ ВИКТОРОВИЧ

КОМПЛЕКСНЫЙ ПОДХОД ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОК ПОСЛЕ ПРЕРЫВАНИЯ НЕРАЗВИВАЮЩЕЙСЯ БЕРЕМЕННОСТИ

14.01.01 - Акушерство и гинекология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Омск-2016

Работа выполнена в Федеральном государственном учреждении «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач Российской Федерации **Башмакова Надежда Васильевна**

Официальные оппоненты:
Доктор медицинских наук, профессор, руководитель гинекологической клиники ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии» **Буянова Светлана Николаевна**

Доктор медицинских наук, доцент Главный врач ООО МФЦ «Гармония» **Плотко Евгений Эдуардович**

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «___»_____ 2016 года в « » часов на заседании Диссертационного совета Д 208.065.01. при ГБОУ ВПО «Омский Государственный медицинский университет» Минздрава России по адресу: 644099, г. Омск, ул. Ленина, 12

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке на сайте ГБОУ ВПО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России (644099, г. Омск, ул. Ленина, 12; http://omsk-osma.ru)

Автореферат разослан «___»_____2016 г.
Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор Т. В. Клинышкова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Неразвивающаяся беременность занимает доминирующее положение в структуре репродуктивных потерь (Радзинский В.Е., 2006, Сидельникова В.М., 2007). Частота самопроизвольного прерывания беременности в России достаточно высока – от 15 до 23% всех зарегистрированных беременностей, при этом около 50% выкидышей приходится на долю привычного невынашивания беременности (Радзинский В.Е., 2009; Модина М.А., 2009; Богданова Г.С., 2012). Актуальность этой проблемы связана не только с масштабами репродуктивных потерь, но и с неблагоприятным репродуктивным прогнозом – в 27,4% случаях после перенесенной неразвивающейся беременности отмечается привычное невынашивание (Доброхотова Ю.Э., 2010; Меньшенина Т.А., 2012).

Мировым сообществом акушеров-гинекологов принята научная концепция, согласно которой каждый случай неразвивающейся беременности принято ассоциировать с хроническим эндометритом (XVIIIFIGO Congress of Gynecology and Obstetrics: Kuala Lumpur, Malaysia, 2006).

Поражение эндометрия при хроническом эндометрите сопровождается развитием рецепторной недостаточности, снижается чувствительность слизистой оболочки матки к стероидам, отмечается неполноценность циклических превращений эндометрия (Dahmoun M., Boman K, 2009; Hirama Y., Ochiai K., 2010; Mote P.A., Balleine R.L., 2011). Это может привести к нарушению процессов имплантации.

Гиперфункция Th-1 может вести к развитию избыточно выраженных воспалительных реакций в эндометрии даже в условиях низкой концентрации, а особенно при персистенции инфекционного агента, что нарушает нормальные межклеточные взаимодействия и может служить причиной неполноценной имплантации (Сухих Г.Т., Шуршалина А.В., 2010).

Степень разработанности темы исследования

Трудности медикаментозного лечения больных с хроническим эндометритом обусловили поиск новых технологий лечения данного заболевания. В этой связи наше внимание привлекла возможность использования в терапии хронического эндометрита орошения полости матки физиологическим раствором, кавитированным ультразвуком низкой частоты. Метод основан на значительной биологической потенции ультразвуковых колебаний. Бактерицидный эффект низкочастотного ультразвука объясняют кавитационным воздействием микрополостей озвученной среды на стенку бактерий, что приводит к ее тепловому и механическому повреждению. Противовоспалительный эффект связан с сокращением в 2-3 раза фазы гидратации раневого процесса, снижения микробной контаминации и улучшения микроциркуляции (Спирина Ю.В., 2009; Serena T.Lee S.K, Lam K, Attar P, Meneses P, Ennis W., 2009).

Вышеизложенные эффекты низкочастотного ультразвука, а так же внушительный опыт использования данного метода для лечения раневой

инфекции и хронических воспалительных процессов определил наш научный интерес в изучении возможностей применения энергии ультразвуковых колебаний для восстановления морфологической структуры и функциональной активности эндометрия после прерывания неразвивающейся беременности.

Цель работы – улучшение результатов восстановления эндометрия после прерывания неразвивающейся беременности на основе применения комплексного подхода с использованием метода ультразвукового кавитационного орошения полости матки.

Задачи исследования

1. Изучить клинические особенности течения хронического эндометрита у пациенток после неразвивающейся беременности.
2. Оценить особенности системного и локального иммунитета, микробиоты половых путей у женщин с неразвивающейся беременностью в динамике терапии с использованием кавитационного орошения полости матки.
3. Установить особенности влияния ультразвукового орошения полости матки на морфофункциональное состояние и рецепторный аппарат эндометрия.
4. Разработать и внедрить комплексный подход к ведению пациенток после неразвивающейся беременности с использованием внутриматочного кавитационного орошения в сравнении с традиционной терапией.

Научная новизна исследования

Изучено воздействие энергии низкочастотного ультразвука на рецепторное поле эндометрия, которое заключается в увеличении до нормальных значений уровня экспрессии стромального и железистого пула рецепторов к прогестерону и повышении экспрессии рецепторов к эстрадиолу-альфа в железах эндометрия.

Установлено, что для женщин после прерывания замершей беременности характерен системный воспалительный ответ, проявляющийся повышенным содержанием в периферической крови провоспалительных цитокинов, с последующей активацией локального апоптоза в эндометрии и снижением функционального состояния его рецепторного аппарата.

На основании изучения иммунологических, бактериологических показателей, гистологической и ультразвуковой картины эндометрия разработана математическая модель прогноза эффективности однократного курса ультразвуковой кавитационной терапии в лечении хронического эндометрита (патент № 2506593 от 10.02.2014).

Комплексный подход к ведению пациенток после прерывания неразвивающейся беременности с использованием метода кавитационного орошения полости матки приводит к нормализации морфофункциональной структуры и рецепторного аппарата эндометрия, снижению локального уровня апоптоза и первичных медиаторов воспалительного ответа.

Теоретическая и практическая значимость

Разработан и научно обоснован комплексный подход восстановления эндометрия у женщин после прерывания неразвивающейся беременности и при хроническом эндометрите.

Предложена модель прогнозирования эффективности однократного курса кавитационного орошения полости матки для восстановления эндометрия после прерывания неразвивающейся беременности.

Методология и методы исследования

Для решения поставленных задач исследование проводилось в два этапа. На первом этапе в ходе проспективного сравнительного исследования изучались особенности общего популяционного состава лимфоцитов, факторов роста и цитокинов, а так локального иммунитета в эндометрии, состояние микробиоты половых путей и иммуногистохимические исследования рецепторного аппарата эндометрия

В дальнейшем пациентки с неразвивающейся беременностью слепым методом были разделены на две группы, в которых для восстановления эндометрия применялось или не применялось низкочастотное ультразвуковое кавитационное орошение полости матки.

Положения, выносимые на защиту

1. Применение в комплексной терапии хронического эндометрита ультразвукового кавитационного орошения полости матки нормализует функциональную активность клеток иммунной системы, восстанавливает морфологическую структуру эндометрия, локальные реакции апоптоза, пролиферации и рецепторное поле эндометрия после прерывания неразвивающейся беременности.
2. Применение разработанного комплексного подхода в терапии хронического эндометрита с применением ультразвукового кавитационного орошения полости матки позволяет эффективно реабилитировать пациенток с неразвивающейся беременностью в анамнезе.

Степень достоверности результатов и апробация материалов диссертации

О достоверности результатов исследования свидетельствуют большая выборка клинического материала, широкий спектр методов исследования, логически выстроенный дизайн исследования, применение современных методов статистической обработки материала и аргументированный анализ полученных результатов.

Основные положения диссертации представлены на международных конгрессах: VI Международный конгресс по репродуктивной медицине Казахстанской Ассоциации Репродуктивной Медицины «Современные подходы к лечению бесплодия. ВРТ: настоящее и будущее». Алматы 7-8 ноября 2014 г., отечественных конгрессах, в том числе с международным участием: VI Общероссийский семинар «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии», Сочи, 7 – 10 сентября 2013 г., Научно-практическая конференция с международным участием «Нерешенные вопросы акушерства, гинекологии и перинатологии», Екатеринбург, 14-15 октября 2014 г.: гран-при на конкурсе молодых ученых «Перинатология глазами молодых», I Общероссийская конференция с международным участием «Перинатальная медицина: от предгравидарной подготовки к здоровому материнству и детству», Санкт-Петербург 9–11 декабря 2014 года,

Общероссийская школа «Замершая беременность: от проблем к решениям» в рамках конгрессов: II Общероссийский научно-практический семинар «Репродуктивный потенциал России: уральские чтения», Екатеринбург 23-25 апреля 2015 г., «Ранние сроки беременности. Проблемы ВРТ», Москва, РУДН, 21-23 мая 2015 г.

Основные положения диссертации обсуждены на заседании Ученого Совета ФГБУ «Уральский НИИ ОММ» МЗ РФ 9 июня 2015 года.

Внедрение результатов исследования

1. Комплексный подход к восстановлению эндометрия после прерывания неразвивающейся беременности с использованием низкочастотного ультразвукового кавитационного орошения полости матки внедрен в клиниках ФГБУ «Уральского НИИ Охраны материнства и младенчества» МЗ РФ, гинекологического отделения ГКБ №7, медицинского центра «Гармония», медицинского центра «Женская клиника».
2. Патент на изобретение «Прогнозирование эффективности использования однократного курса ультразвукового кавитационного орошения полости матки у женщин с хроническим эндометритом»№ 2506593 от 10.02.2014., «Способ оценки локального иммунитета эндометрия» № 2519125 от 11.04.2014.

Публикации по теме диссертации

По теме работы опубликовано 20 научных трудов, из них 8 работ опубликованы в рецензируемых журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки РФ для публикации основных научных результатов диссертаций на соискание ученых степеней докторов и кандидатов наук.

Личный вклад автора

Основная идея, планирование научной работы, включая формулировку рабочей гипотезы, методологии, дизайна и общей концепции диссертационного исследования проводились автором лично. Этому предшествовал литературный поиск в базах отечественных и зарубежных источников литературы, осуществленный автором лично. Все лечебные мероприятия у пациенток с неразвивающейся беременностью в том числе, вакуум-аспирация плодного яйца и курсы ультразвукового кавитационного орошения полости матки, а так же морфометрические и иммуногистохимические исследования эндометрия произведены лично автором. Формирование базы данных, статистическая обработка и анализ полученных результатов исследования, написание и оформление рукописи диссертации проводилось лично соискателем.

Объем и структура диссертации

Диссертация построена по традиционному плану, включает в себя введение, пять глав, обсуждение, выводы, практические рекомендации, список литературы. Работа изложена на 126 страницах, иллюстрирована 8 рисунками и 21 таблицей. Список литературы содержит 155 источников, из них 94 отечественных и 61 зарубежных.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

В соответствие с поставленными задачами проведен анализ результатов клинического и лабораторного обследования 110 женщин, наблюдавшихся в консультативно-диагностическом отделении и проходивших лечение на базе гинекологического отделения ФГБУ «НИИ ОММ» Минздрава России с 2010 по 2014 г. Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ «НИИ ОММ» Минздрава России. В соответствии с положениями Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации последнего пересмотра, у всех беременных женщин до момента включения в исследование было получено информированное согласие на использование биологического материала.

На первом этапе исследование в работу были включены 88 женщин, из них 70 пациенток с неразвивающейся беременностью в первом триместре и 18 условно здоровых женщин.

Прерывание беременности проводилось методом электрической вакуум-аспирации с помощью одноразовых пластиковых канюль. В дальнейшем пациентки с неразвивающейся беременностью слепым методом были разделены на две группы, в которых для восстановления эндометрия применялось или не применялось низкочастотное ультразвуковое кавитационное орошение полости матки.

Первую основную группу составили 38 женщин, которым после прерывания неразвивающейся беременности в комплексе терапии был проведен курс кавитационного ультразвукового орошения полости матки;

Вторую основную группу составили 32 женщины с неразвивающейся беременностью, в лечении которых не проводились внутриматочные орошения.

В ходе проспективного исследования была выделена третья основная группа наблюдения. Эту группу составили 22 женщины, поступившие в гинекологическое отделение института после прерывания замершей беременности без применения метода кавитационного орошения полости матки. Пациентки третьей группы госпитализированы по поводу гистологически подтвержденного воспалительного процесса в эндометрии. Всем женщинам этой группы был проведен курс кавитационного орошения полости матки в раннюю фолликулярную фазу следующего менструального цикла.

Группу контроля составили 18 условно здоровых женщин.

Критерии включения в основные группы исследования:

- Женщины с неразвивающейся одноплодной беременностью до 12 недель.
- Женщины с неразвивающейся беременностью в анамнезе, страдающие хроническим эндометритом, подтвержденным гистологически.

Критерии исключения:

- Указание на аллергические реакции на используемые для обработки или орошения лекарственные средства;

- Злокачественные новообразования любой локализации;
- Прогрессирующая маточная беременность в первом триместре;
- Тяжелая соматическая патология.

Низкочастотное ультразвуковое кавитационное орошение полости матки начинали на третий день после аспирации плодного яйца по поводу неразвивающейся беременности, у пациенток с хроническим эндометритом – на7-9 день менструального цикла ежедневно курсом из 5 процедур продолжительностью 3–5 минут, с мощностью воздействия 25 кГц, скоростью потока лекарственного средства 100-150 мл/мин.

«Озвученной» средой являлся физиологический раствор.

Статистическая обработка результатов исследования

В процессе исследования были использованы общие методы статистики для оценки средних значений и стандартных ошибок анамнестических признаков в группах. При отклонении распределения признака от закона нормального распределения, данные представляли в виде медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (25-го и 75-го процентилей, P25-P75). Проверку статистических гипотез об отсутствии межгрупповых различий количественных признаков осуществляли с помощью непараметрического критерия Краскела-Уоллиса (Kruskel-Wallis), при отклонении нулевой гипотезы в ходе анализа проводили попарное сравнение групп. Проверку статистических гипотез об отсутствии межгрупповых различий количественных признаков в зависимых группах (до и после лечения) осуществляли с помощью непараметрического критерия Вилкоксона.

Для показателей, характеризующих качественные признаки, указывали абсолютное значение и относительную величину в процентах, проверку статистических гипотез осуществляли с использованием критерия хи-квадрат (χ^2). Критический уровень значимости различий (p), при котором нулевая гипотеза об отсутствии различий отвергалась и принималась альтернативная, устанавливали равным 0,025 (критерий Краскела-Уоллиса) и $p<0,05$ (критерий Вилкоксона).

Направление признаков определяли методом корреляционного анализа с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена (r).

Разработка прогностической модели проводилась с использованием пакета прикладных программ «Квазар» при помощи общего дискриминантного анализа методом распознавания образов.

Результаты исследования и их обсуждение

Клиническая характеристика пациенток групп наблюдения

Все пациентки в группах наблюдения были сопоставимы по возрасту. Средний возраст больных в первой группе составил 30,21±3,14 лет, во второй группе – 31,69±3,68 лет, в третьей группе 29,36± 4,58 лет, и в контрольной группе 33,5±3,3 года ($p>0,05$ во всех случаях).

В группах пациенток с неразвивающейся беременностью и здоровых женщин около трети пациенток – первобеременные (31,6% в первой группе,

34,4% во второй группе, 27,8% в группе сравнения), в то время как в группе женщин с хроническим эндометритом подавляющее большинство женщин– повторнобеременные (95,5% в третьей группе против 68,4% в первой группе, 65,6% во второй группе, 72,2% в группе сравнения $p_{1-3,\ 2-3}<0,05$; $p_{1-4,\ 2-4,\ 3-4}>0,05$).

При анализе гинекологического анамнеза обращает на себя внимание, что пациентки с хроническим эндометритом не страдали первичным бесплодием (таблица 1).

Таблица 1 - Структура гинекологической патологии у женщин с неразвивающейся беременностью

Характеристики	Первая группа (n=38)		Вторая группа (n=32)		Третья группа (n=22)		Уровень значимости (p)
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Первичное бесплодие	6	15,8	5	15,6	0	0	
Вторичное бесплодие	3	7,9	1	3,1	6	27,3	$P_{2-3}=0,03$
Эрозия шейки матки	5	13,2	3	9,4	4	18,2	
Киста яичника	0	0	2	6,2	0	0	
Миома матки	1	2,6	2	6,3	1	4,5	

Примечание: p_{2-3} – уровень значимости различий между второй и третьей группами

Проблема хронического эндометрита сформировалась у этих женщин на фоне репродуктивных неудач, а у четверти пациенток второй группы исходом хронического эндометрита явилось вторичное бесплодие. В то же время замершая беременность у каждой шестой пациентки первой и второй группы сформировалась на фоне первичного бесплодия. Распространенность другой гинекологической патологии в группах наблюдения достоверно не отличалась.

Отмечается высокая частота гинекологических операций во всех группах наблюдения, однако, наибольшее число женщин, имеющих вмешательства на органах малого таза, в группе пациенток с хроническим эндометритом: более половины женщин данной группы – 59,1% перенесли оперативные гинекологические вмешательства.

У пациенток с хроническим эндометритом основным показанием для проведения оперативного вмешательства явилось вторичное бесплодие. В 18,1% случаев в связи с наличием гидросальпинксов эндоскопическим доступом выполнена тубэктомия.

Этот факт демонстрирует частое сочетание хронического воспалительного процесса в матке с хроническим воспалением в трубах с исходом в гидросальпинксы, требующее хирургической санации. С целью

визуальной и гистологической верификации эндометрита женщинам проводилась гистероскопия и биопсия эндометрия.

В группе пациенток с неразвивающейся беременностью показаниями к оперативным вмешательствам послужили опухоли матки и придатков, а также эктопическая (трубная) беременность (таблица 2).

Таблица – 2 Частота и структура гинекологических операций у пациенток, исследуемых групп

Характеристики	Первая группа (n=38)		Вторая группа (n=32)		Третья группа (n=22)		Уровень значимости (p)
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Тубэктомия по поводу гидросальпинкса	1	2,6	1	3,1	4	18,2	
Тубэктомия по поводу внематочной беременности	3	7,9	2	6,3	1	4,5	
Гистероскопия	6	15,8	5	15,6	8	36,4	
Кистэктомия	0	0	2	6,3	0	0	
Миомэктомия	1	2,6	1	3,1	0	0	
Всего	11	28,9	11	34,4	13	59,1	p_{1-3}=0,043

Примечание: p_{2-3} – уровень значимости различий между первой и третьей группами

Несколько чаще оперативные вмешательства проводили пациенткам третьей группы.

Проведенные исследования показали, что состояние микробиоты урогенитального тракта у большинства женщин с неразвивающейся беременностью характеризовалось нарушением баланса условно-патогенной микрофлоры или наличием условного нормобиоценоза, что в совокупности составляло 63,3,3% случаев (таблица 3). Дисбиотические проявления в микроценозе влагалища заключались в резком снижении количества лактофлоры и преобладании облигатно-анаэробного компонента.

Практически у каждой третьей пациентки на фоне преобладания лактобацилл, были выявлены условно-патогенные бактерии (Gardnerella vaginalis, Leptotrihia spp., Megasphera spp., Mobiluncus spp., Atopobium vaginae), у которых доказана высокая специфичность для бактериального вагиноза.

Таблица 3 - Состояние микробиоты половых путей у женщин с неразвивающейся беременностью при различных способах лечения

Диагноз	Первая группа (женщины с неразвивающейся беременностью, УОПМ, n=30)				Вторая группа (женщины с неразвивающейся беременностью, стандартное лечение, n=30)			
	до лечения		после лечения		до лечения		после лечения	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Нормоценоз	11	39,3	24	80,0*	12	40,0	14	46,7
Условный нормоценоз	9	30,0	6	20,0	11	36,7	5	16,7
Дисбиоз, в том числе:	10	33,3	0	0*	7	23,3	11	36,7
умеренный анаэробный	8	26,7	0	0*	4	13,3	6	20,0
выраженный анаэробный	1	3,3	0	0	3	10	5	16,7
выраженный аэробно-анаэробный	1	3,3	0	0	0	0	0	0

Примечание: *$p<0,017$ –статистически значимые различия между группами женщин до и после лечения.

После применения комплексной терапии у большинства женщин с неразвивающейся беременностью отмечено восстановление качественного и количественного состава нормальной микрофлоры: увеличилось количество лактобактерий и снизилось содержание условно-патогенной и патогенной микрофлоры, что подтверждается отсутствием выявления дисбиоза в этой группе пациенток.

Применение стандартного метода лечения было менее успешным. Количество женщин имеющих нормальную микрофлору сохранилось на прежнем уровне. В 2 раза реже выставлялся диагноз «условный нормоценоз», однако повысилась частота выявления у пациенток умеренного и выраженного анаэробного дисбиоза.

По данным литературы, наличие бактериально-вирусной колонизации эндометрия является, как правило, следствием неспособности иммунной системы и неспецифических защитных сил организма (системы комплемента, фагоцитоза) полностью элиминировать инфекционный агент, что приводит к персистенции микроорганизмов, характеризующейся привлечением в очаг хронического воспаления мононуклеарных фагоцитов, естественных киллеров, синтезирующих провоспалительные цитокины.

Согласно полученным результатам исследования, на воспалительную направленность клеточных реакций у женщин с неразвивающейся

беременностью указывало повышение продукции провоспалительных медиаторов TNF-α, IL-8, а также С-реактивного протеина (таблица 4).

Таблица 4 - Уровни провоспалительных цитокинов у женщин с неразвивающейся беременностью при комплексной терапии, Me (P25-P75)

Показатели	Первая группа (женщины с неразвивающейся беременностью, УОПМ, n=30)		Четвертая группа (условно здоровые женщины, n=18)	Уровень значимости
	до лечения	до лечения,		
	1	2	3	
IFN-γ, пг/мл	0,0 (0,0-0,89)	0,0 (0,0-4,15)	18,7 (15,5-23,63)	P_{1-3}=0,0001 P_{2-3}=0,001
TNF-α, пг/мл	3,24 (2,08-5,44)	4,01 (3,44-6,31)	1,69 (1,39-1,98)	$P_{1-3, 2-3}$=0,01
IL-6, пг/мл	6,43 (4,43-7,59)	1,1 (0,62-1,48)	4,38 (2,68-5,61)	P_{1-2}=0,001 P_{2-3}=0,0001
IL-8, пг/мл	43,1 (20,46-155,8)	30,10 (15,99-44,56)	13,80 (11,32-14,35)	P_{1-3}=0,0001 P_{2-3}=0,0001
CRP	0,05 (0,05-0,10)	0,03 (0,01-0,04)	0,02 (0,01-0,02)	P_{1-2}=0,002 P_{1-3}=0,0001

Примечание: p_{1-3}, p_{2-3} – уровень значимости различий между первой группой и группой сравнения (критерий Манна-Уитни), p_{1-2}– уровень значимости различий первой группы до и после лечения (критерий Вилкоксона): 1 – женщины до лечения, 2 – женщины после лечения, 3 – группа сравнения.

Однако в нашем исследовании концентрации IFN-γ оставались низкими, вероятно, за счет цитотоксической реакции Т-лимфоцитов, на опосредованный антителами лизис инфицированных клеток Т-лимфоцитами, макрофагами, полиморфно-ядерными лейкоцитами. Следовательно, повышение продукции TNF-α, IL-8 и CRP является следствием стимуляции макрофагов и нейтрофилов эндотоксином грамотрицательных бактерий к продукции

После проведения кавитационного орошения полости матки отмечалось существенное снижение всех исследуемых медиаторов. При этом содержание IL-6 снизилось практически в 6 раз, а уровни IL-8 и CRP в 1,4 и 1,7 раза. Необходимо отметить, что после проведения комплексной терапииуровень TNF-α не претерпевал существенных изменений и оставался

достоверно высоким. Несмотря на некоторое снижение IL-8, концентрация этого хемокина также сохранялась на достоверно высоком уровне, содержание CRP не отличалось от показателей группы сравнения, а уровень IL-6 был статистически значимо ниже аналогичных показателей условно здоровых женщин.

В работе были проанализированы результаты морфологического исследования эндометрия, взятого методом пайпель-биопсии в раннюю стадию фазы пролиферации на 7-9 день менструального цикла, в динамике лечения в группах наблюдения.

Гистологическая картина аспирата из полости матки у женщин первой группы демонстрировала признаки неразвивающейся беременности с различной степенью выраженности отека и некроза стромы ворсин хориона, признаками серозного в 24,5% или гнойного в 13,2% воспаления децидуальной ткани, вплоть до дистрофии и некроза децидуальных клеток в 14,7% случаев наблюдения. После проведенной терапии по проводу неразвивающейся беременности в группах наблюдения проводилось контрольное гистологическое исследование биоптата эндометрия.

Среди женщин первой группы, которым проведено в комплексе терапии ультразвуковое кавитационное орошение полости матки, наблюдались наилучшие результаты лечения.

Гистологическая картина, соответствующая ранней стадии фазы пролиферации без признаков воспалительной реакции стромы отмечалась в 65,8% наблюдений. У 18,4% женщин данной группы эпителий желез эндометрия соответствовал фазе пролиферации, однако наблюдалась умеренная стромальная лимфоидная инфильтрация различной степени выраженности, у 15,8% сохранялась децидуализация стромы, гистологическая картина не соответствовала фазе менструального цикла (рисунок 1).

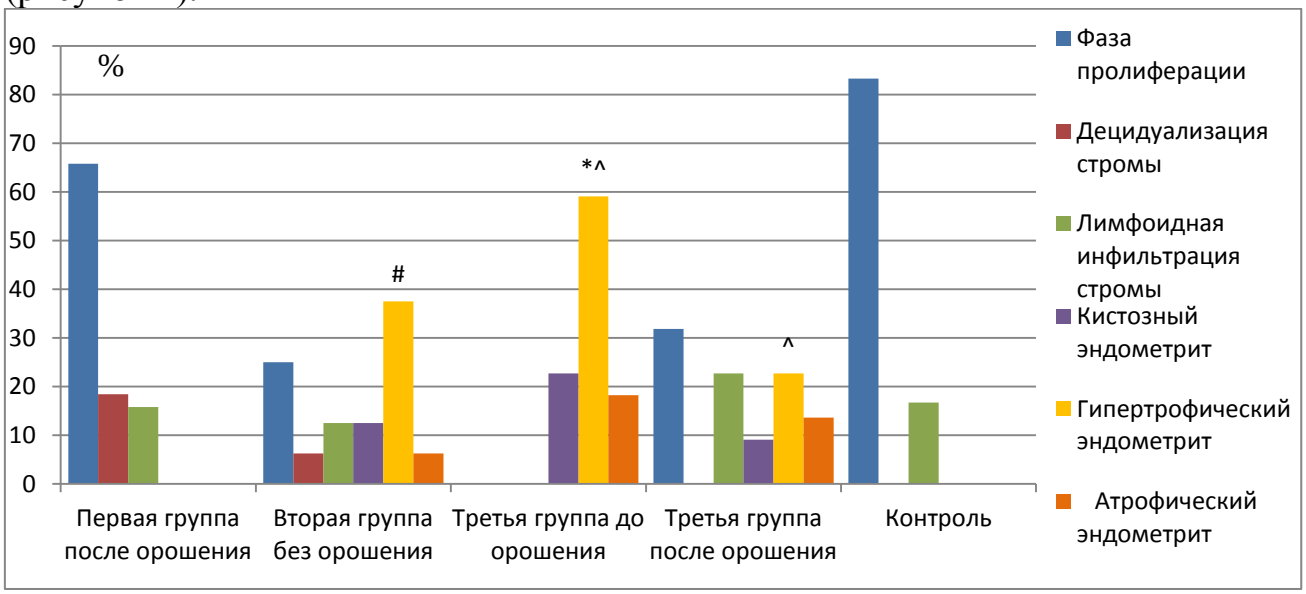


Рисунок 1 - Гистологическая картина эндометрия в динамике терапии

Примечание:*p <0,05 – с группой сравнения, #p<0,05 – между первой и второй группой, ^p<0,05 – между первой и третьей группой.

Статистически значимых различий в гистологической картине условно здоровых женщин не выявлено ($p>0,05$).

В сравнении с этими данными, во второй группе пациенток с неразвивающейся беременностью, которым проводилась стандартная терапия без кавитационного орошения полости матки, гистологическая картина ранней стадии фазы пролиферации без признаков стромальной лимфоидной инфильтрации отмечалась только в 25,0% случаев, картина эпителия желез эндометрия в фазе пролиферации со стромальной лимфоидной реакцией наблюдалась в 12,5% случаев, децидуализация стромы эндометрия наблюдалась в 6,25% случаев. Гистологическая картина атрофического эндометрита выявлена у двух пациенток (6,25%), кистозного эндометрита – у четырех пациенток (12,5%), в 37,5% случаев наблюдения выявлена гистологическая картина гипертрофического эндометрита.

После проведенной стандартной терапии у женщин второй группы достоверно чаще, чем в первой группе пациенток, в лечении которых применялось ультразвуковое кавитационное орошение полости матки, регистрировался гипертрофический эндометрит ($p<0,0001$).

В третьей группе женщин с хроническим эндометритом после ультразвукового орошения полости матки частота восстановления гистологической картины до полного соответствия фазе менструального цикла без признаков воспалительной реакции стромы составила всего 31,8%. В 22,7% случаев отмечались лимфоидная инфильтрация стромы, картина атрофического эндометрита выявлена в 13,6% наблюдений, картина кистозного эндометрита в 9,1% случаев, гипертрофический эндометрит сохранялся у 22,7% женщин.

В контрольной группе большинство женщин демонстрировали гистологическую картину эпителия желез в фазе ранней пролиферации (83,3%), у остальных пациенток на фоне соответствия развития желез эндометрия фазе менструального цикла отмечалась единичная лимфоидная инфильтрация стромы.

Хронический воспалительный процесс в железистых и стромальных клетках функционального слоя эндометрия способствует снижению уровня экспрессии рецепторов прогестерона и в меньшей степени – рецепторов эстрогенов.

Для оценки механизмов реализации лечебного воздействия ульразвукового кавитационного орошения полости матки на эндометрий методом иммуногистохимии определялась экспрессия рецепторов к эстрадиолу – альфа (ER-α) и рецепторов к прогестерону (PR), а так же маркера пролиферации – Ki67 в динамике терапии (рисунок 2).

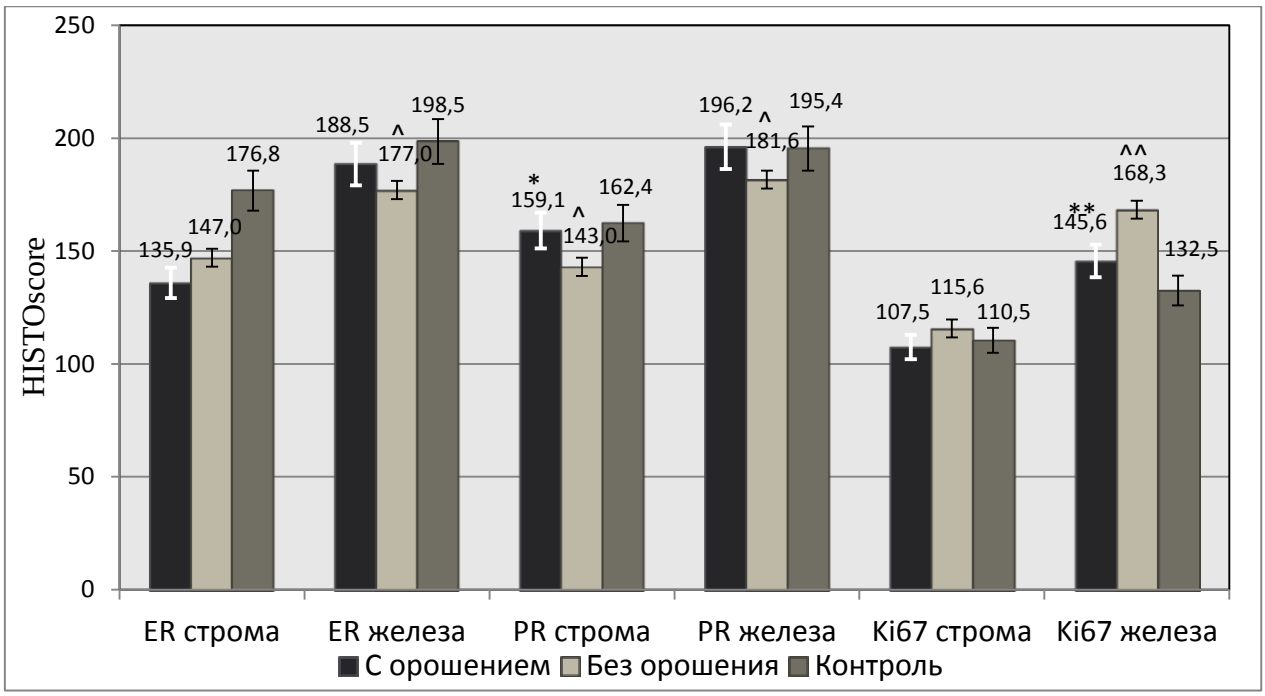


Рисунок 2 - Уровень экспрессии ERα, PR и Ki67 в стромальных клетках и эпителии желез эндометрия в группах наблюдения

Примечание: * - p<0.05 в группах сравнения; **-p <0.01 в группах сравнения; ^ - p<0.05 с контролем; ^^- p<0.01 с контролем.

Выявлена потенция кавитированых жидких сред в восстановлении уровня экспрессии ERα преимущественно в железах эндометрия до уровня, сопоставимого с контрольными значениями. Стромальный пул ERα на фоне орошения достоверно не изменялся. Это может объясняться более поверхностным воздействием на ткани ультразвуковых волн, однако здесь требуются дальнейшие исследования. В первой группе пациенток, которым проводилось кавитационное орошение полости матки в железах эндометрия определялась достоверно более высокая экспрессия ERα 188,54±1,97 баллов - по сравнению с 177,01±5,29 баллами (p=0,024) во второй группе пациенток, которым данная процедура не проводилась.

Уровень экспрессии ERα в строме эндометрия достоверно не отличался в группах наблюдения, но был значимо ниже контрольных значений.

Отмечался достоверно более высокий уровень экспрессии PR в строме и в железах эндометрия в первой группе женщин, получавших кавитационное орошение полости матки после прерывания неразвивающейся беременности. Экспрессия PR в строме составила в первой группе 159,09±4,82 баллов против 143,01±8,19 балла во второй группе (p=0,012). Экспрессия PR в железах эндометрия составила 196,18±1,94 баллов в первой группе против 181,66±3,18 балла во второй группе (p=0,0037).

Следует отметить, что значения экспрессии PR в строме и на железах в первой группе достоверно не отличались от контрольных значений.

Уровень экспрессии Ki67 в строме и железах был достоверно выше в группе женщин, не получавших кавитационного орошения полости матки. Экспресия Ki67 в строме составила в первой группе 107,45±2,93 баллов, во второй группе 115,66±3,86 баллов (p=0,041), экспрессия Ki67в железах составила соответственно 145,63±5,43 баллов против 168,33±14,59 баллов, что значительно выше контрольных показателей 132,51±4,25 балла (p=0,006). Следует отметить, что во всех группах наблюдения в фазу пролиферации уровень экспрессии Ki67 в железах эндометрия выше, чем в строме.

Таким образом, уровень экспрессии маркера пролиферации Ki67 в строме и железах эндометрия был достоверно выше в группе пациенток, не получавших кавитационного ультразвукового орошения полости матки.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, клинические и экспериментальные исследования, проведенные в последнее десятилетие, свидетельствуют о необходимости модуляции иммунных реакций организма как способа демедикализации лечебного процесса и снижения заболеваемости инфекционно-воспалительными заболеваниями различной локализации в «постантибиотическую эру». Внедрение методов физиотерапии в лечение и профилактику хронических воспалительных процессов генитального тракта позволяет сделать терапевтические схемы более эффективными, удобными в применении и менее ресурсоемкими.

Проведенные исследования показали, что ультразвуковое кавитационное орошение полости матки является эффективным методом лечения и реабилитации пациенток с хроническим эндометритом, ассоциированным с неразвивающейся беременностью.

Наилучших результатов в плане восстановления функционально-морфологической структуры и рецепторного аппарата эндометрия удалось добиться, используя метод в первом цикле после опорожнения матки по поводу неразвивающейся беременности.

ВЫВОДЫ

1. Неразвивающаяся беременность ассоциирована с неблагоприятным репродуктивным потенциалом, связанным с течением хронического эндометрита у 95,85% женщин, формированием вторичного бесплодия у 36,4% женщин, привычного невынашивания у 31,8% женщин, осложненного течения последующих беременностей у 30,2% женщин, что диктует необходимость проведения реабилитации у каждой пациентки сразу после завершения неразвивающейся беременности.

2. Состояние иммунной системы при неразвивающейся беременности характеризуется воспалительной направленностью клеточных реакций и нарушением баланса нормальной и условно-патогенной микрофлоры урогенитального тракта у 32,5% женщин. Проведение комплексной терапии с использованием ультразвукового кавитационного орошения полости матки вызывает снижение количества облигатных

анаэробных микроорганизмов без влияния на уровень лактобактерий, снижение цитотоксического иммунного ответа в эндометрии, сопряженного с угнетением локальных процессов апоптоза у 85,2% женщин.

3. Использование ультразвукового кавитационного орошения полости матки после прерывания неразвивающейся беременности приводит к нормализации морфофункциональной структуры и восстановлению рецепторного аппарата эндометрия. Наилучших результатов в плане восстановления эндометрия – в 65,8% случаев, удалось добиться, используя метод в первом цикле после прерывания неразвивающейся беременности.

4. Предложенный комплексный подход позволил восстановить эндометрий у пациенток после прерывания замершей беременности в 70% случаев в сравнении с традиционным методом лечения.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. С учетом обоснованного окна терапевтического воздействия ультразвуковое кавитационное орошение полости матки необходимо начинать с третьего дня после опорожнения полости матки по поводу замершей беременности.
2. У небеременных пациенток с гистологически верифицированным хроническим эндометритом терапию следует начинать в раннюю фолликулярную фазу цикла на (7-9 день).
3. Проведение антибактериальной терапии во время курса кавитационного орошения полости матки показано только в случае выявленного в диагностически значимом титре возбудителя, по чувствительности. Гормональная поддержка – по показаниям только натуральными стероидами или их аналогами.
4. Каждый курс терапии следует сопровождать оценкой эффективности с определением уровня $ИНФ_{\gamma}$ и IL6 в сыворотке крови с расчетом прогностического индекса PI по формуле

   $PI = 0,4 \cdot ИЛ\text{-}6 - 0,04 \cdot ИНФ_{\gamma} - 1,89,$
5. При PI<0 повторяют курс кавитационного орошения полости матки в раннюю фолликулярную фазу следующего менструального цикла.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Мелкозерова О.А. Энергия низкочастотного ультразвука в терапии и профилактике хронического эндометрита как патогенетического фактора неразвивающейся беременности / Мелкозерова О.А., Башмакова Н.В., Пацюк О.В., **Погорелко Д.В.// Российский вестник акушера-гинеколога.** – 2012. - № 5. – С. 31-35.
2. Башмакова Н.В. Влияние метода кавитационного орошения полости матки на состояние микробиоты половых путей у женщин с регрессирующей беременностью / Башмакова Н.В., **Погорелко Д.В.**, Тарасова М.Н., Брусницина В.Ю. // **Уральский медицинский журнал (перинатология)**. – 2012. - № 11 (103). – С. 79-82.
3. Башмакова Н.В. Новые возможности низкочастотного ультразвука в открытии имплантационного окна у пациенток с неразвивающейся

беременностью / Башмакова Н.В., Мелкозерова О.А., **Погорелко Д.В.**, Чистякова Г.Н. // Журнал международной медицины. – 2013. - № 1 (2). – С. 76-80.
4. Тарасова М.Н. Оценка реализации апоптоза у женщин с регрессирующей беременностью в анамнезе /, Тарасова М.Н., Газиева И.А., Ремизова И.И., **Погорелко Д.В.** // Российский иммунологический журнал. – 2013. – Т. 7 (16), № 2-3. – С. 285.
5. Мелкозерова О.А. Потенциал ультразвукового кавитационного орошения полости матки в предимплантационной реабилитации эндометрия после неразвивающейся беременности / Мелкозерова О.А., Башмакова Н.В., **Погорелко Д.В.**, Чистякова Г.Н. // Женский доктор. – 2013. - № 2. – С. 26-30.
6. Чистякова Г.Н. Особенности апоптоза лимфоцитов у женщин с регрессирующей беременностью в анамнезе / Чистякова Г.Н., Тарасова М.Н., Газиева И.А., Ремизова И.И., **Погорелко Д.В.// Проблемы репродукции**. – 2013. - № 4. – С. 27-30.
7. Билимова С.И. Частота обнаружения Atopobium vaginae у женщин с отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом / Билимова С.И., Чистякова Г.Н., Ремизова И.И., Тарасова М.Н., **Погорелко Д.В.** // Клиническая лабораторная диагностика. – 2013. - № 9. – С. 93.
8. Мелкозерова О.А. Новые возможности низкочастотного ультразвука в открытии «имплантационного окна» у женщин с регрессирующей беременностью в анамнезе / Мелкозерова О.А., **Погорелко Д.В.**, Башмакова Н.В., Чистяков М.А. // Репродуктивное здоровье в центре внимания медицинского сообщества: материалы III Конгресса акушеров-гинекологов Уральского федерального округа и V Российского-Германского конгресса акушеров-гинекологов (14-16 октября 2013 года, г. Екатеринбург). – С. 49-51.
9. Башмакова Н.В. Возможности низкочастотной ультразвуковой кавитации в восстановлении эндометрия у пациенток с неразвивающейся беременностью в анамнезе / Башмакова Н.В., Мелкозерова О.А., **Погорелко Д.В.**, Чистякова Г.Н.// **Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии**. – 2013. – Т. 12, № 6. – С. 14-18.
10. Ремизова И.И. Оценка эффективности применения низкочастотного ультразвука для лечения женщин с хроническими воспалительными заболеваниями матки / Ремизова И.И., **Погорелко Д.В.**, Чистякова Г.Н., Газиева И.А. // Клиническая иммунология и аллергология – междисциплинарные проблемы: труды Международного форума (14-17 мая 2014г., Казань). – С. 215-216.
11. Башмакова Н.В. Воздействие низкочастотного ультразвука на рецепторное поле эндометрия: возможности реабилитации после регрессирующей беременности / Башмакова Н.В., Мелкозерова О.А., **Погорелко Д.В.**, Чистяков М.А. // **Проблемы репродукции**. – 2014. - № 3. – С. 87-94.
12. Мелкозерова О.А. Энергия низкочастотного ультразвука в восстановлении рецепторного поля эндометрия после неразвивающейся беременности / Мелкозерова О.А., Башмакова Н.В., **Погорелко Д.В.**, Чистяков М.А.// **Акушерство и гинекология**. – 2014. - № 7. – С. 61-67.

13. Мелкозерова О.А. Кавитационное ультразвуковое воздействие на рецепторное поле эндометрия: возможности реабилитации после регрессирующей беременности / Мелкозерова О.А., Башмакова Н.В., **Погорелко Д.В.**, Чистяков М.А. // Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии: тезисы VII Общероссийского семинара (г. Сочи, 6-9 сентября 2014г.). – С. 59-60.
14. Мелкозерова О.А. Воздействие низкочастотного ультразвука на рецепторное поле эндометрия: возможности реабилитации после регрессирующей беременности / Мелкозерова О.А., Башмакова Н.В., **Погорелко Д.В.**, Чистяков М.А.// Мать и дитя: материалы XV Всероссийского научного форума (г. Москва, 23-26 сентября 2014г.). – С. 475-476.
15. **Погорелко Д.В.** Воздействие низкочастотного ультразвука на рецепторное поле эндометрия: возможность реабилитации после регрессирующей беременности / **Погорелко Д.В.**, Мелкозерова О.А., Башмакова Н.В., Чистяков М.А. // «Нерешенные вопросы акушерства, гинекологии и перинатологии»: материалы научно-практической конференции с международным участием, посвященной 100-летию со дня рождения Р.А. Малышевой (Екатеринбург, 14-15 октября 2014г.). – Екатеринбург, 2014. – С. 75-80.
16. **Погорелко Д.В.** Использование иммунологических показателей в оценке эффективности применения низкочастотного ультразвука для лечения женщин с хроническим эндометритом / **Погорелко Д.В.**, Мелкозерова О.А. // **Российский иммунологический журнал**. – 2014. – Т. 8 (17), № 3. – С. 372-374.
17. **Погорелко Д.В.** Использование иммунологических показателей в оценке эффективности применения низкочастотного ультразвука для лечения женщин с хроническими воспалительными заболеваниями матки / **Погорелко Д.В.**, Чистякова Г.Н., Ремизова И.И., Газиева И.А. // Клиническая лабораторная диагностика. – 2014. - № 9 (том 59). – С. 115-116.
18. Мелкозерова О.А. Эффект ультразвуковой кавитации в восстановлении эндометрия у пациенток с хроническим эндометритом после прерывания регрессирующей беременности / Мелкозерова О.А., Башмакова Н.В., Глухов Е.Ю., **Погорелко Д.В.**, Богданова А.М., Чистякова Г.Н. // **Практическая медицина**. – 2015. – Т. 86, № 1. – С. 140-146.
19. Melkozerova O.A. Bashmakova N.V., **Pogorelko D.V.**, Chistyakova G.N., Gazieva I.A., Chistyakov M.A. Impact of low-frequency ultrasound on endometrial receptors: possibilities of rehabilitation after non-developing pregnancy. Gynecological Endocrinology. 2015; 31 (suppl.1): P27-30.
20. Патент 2506593 Россия. Прогнозирование эффективности использования однократного курса ультразвукового кавитационного орошения полости матки у женщин с хроническим эндометритом / Чистякова Г.Н., Башмакова Н.В., **Погорелко Д.В.**, Ремизова И.И., Тарасова М.Н., Газиева И.А.- М., 2014.- 6с.

На правах рукописи

ПОГОРЕЛКО ДМИТРИЙ ВИКТОРОВИЧ

КОМПЛЕКСНЫЙ ПОДХОД ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОК ПОСЛЕ ПРЕРЫВАНИЯ НЕРАЗВИВАЮЩЕЙСЯ БЕРЕМЕННОСТИ

14.01.01 - Акушерство и гинекология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Подписано в печать 16.03.2016
Формат 60х84/16
Бумага офсетная
П.л.- 1,0
Способ печати - оперативный
Тираж 100