УДК 618.1

ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМБИНИРОВАННОЙ ОЗОНО- И ЛАЗЕРНОЙ ТЕРАПИИ В ПОДГОТОВКЕ ЭНДОМЕТРИЯ К ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОМУ ОПЛОДОТВОРЕНИЮ У ЖЕНЩИН С ХРОНИЧЕСКОЙ ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ.

В. М. Зуев, М. Т. Александров, Е. А. Калинина, В. Н. Николенко, Т. А. Джибладзе, Л. М. Рапопорт

Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, Институт физики твердого тела РАН, клиника репродуктивного здоровья «Арт-Эко»

Россия, Москва

АННОТАЦИЯ

В статье приведены наиболее значимые данные об этиологии хронического эндометрита и о роли вирусной инфекции в их патогенезе.

Представлена новая технология неинвазивной диагностики и мониторинга морфо-функционального состояния эндометрия на фоне бактериально-вирусных инфекций с использованием лазерной рамановской спектроскопии, разработанная авторами. Описана методика лечения хронических вирусных эндометритов с использованием озонотерапии. Приведены результаты лечения и некоторые механизмы улучшения структуры и функции эндометрия на фоне озонотерапии.

Ключевые слова: *хронический эндометрит, вирусная инфекция, экстракорпоральное оплодотворение, лазерная рамановская спектроскопия, озоно- и лазерная терапия.*

Эффективность программы экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) определяется совершившейся имплантацией плодного яйца и наступлением беременности. Существенным препятствием на пути к этой цели является хронический эндометрит. Известно, что у женщин репродуктивного возраста хронический эндометрит встречается в 80-90% случаев, при этом нарушение репродуктивной функции наблюдаются у 67% женщин, бесплодие - у (60-87%) пациенток, неудачные попытки ЭКО наблюдаются почти у 40% женщин, невынашивание беременности – у 60,5-86,7% женщин; более чем в 50% случаев хронический эндометрит возникает после выскабливаний матки по различным поводам – самопроизвольному прерыванию беременности, неразвивающейся беременности, повторных диагностических выскабливаниях и т.д.(5,6). Однако в последнее время клинические признаки хронического эндометрита с гистологическим подтверждением наблюдаются у женщин вовсе не имевших хирургических вмешательств на матке, как с диагностической, так и с лечебной целью. Вместе с тем, у данного контингента женщин имели место эпизоды воспалительных заболеваний бактериальной и вирусной инфекции, а многие страдают хроническими рецидивирующими вирусными инфекциями – герпесвирусной (33,6%), цитомегаловирусной(17,9%), папилломавирусной(12,2%), а также хламидийной(11,6%) и микоплазменной(9,9%) инфекциями. (Соснова Е.А., 2011) По данным официальной статистики заболеваемость генитальной герпетической инфекцией в РФ в 2002 составляла 18,2%, в 2004 -21,5%, в Москве в 2002 38,2%, в 2004 -28% (3)

Диагностика хронического эндометрита, как правило, не вызывает трудностей. Есть стандартный алгоритм диагностических мероприятий, главным из которых до настоящего времени было патоморфологическое подтверждение. Но для этого необходимо иметь биологический субстрат – ткань эндометрия, которая получается в результате выскабливания стенок матки или биопсии. Последняя является наиболее щадящей. Между тем и то и другое – инвазивные хирургические манипуляции, оказывающие отрицательное влияние на состояние эндометрия.

В последнее недавнее время для диагностики воспалительных, дистрофических и опухолевых процессов женских половых органов стала применяться неинвазивная методика лазерной раман-спектральной диагностики, основанной на программном анализе спектров, полученных на основе физического явления – гигантского рамановского рассеяния.(Александров М.Т., 2007). Рамановское (неупругое) рассеяние света обусловлено неупругими столкновениями световых квантов с нейтральными возбуждениями исследуемого вещества. При таком столкновении спектр рамановского рассеяния органических молекул состоит из линий, отвечающих деформационным и валентным колебаниям химических связей углерода с другими элементами, как правило, водородом, кислородом и азотом, а также своеобразным колебаниям различных функциональных групп (гидроксильной – OH, аминогруппы –NH2 и др.). В результате все органические молекулы проявляются в спектре рамановского рассеяния в виде кривых линий, каждая из которых отличается индивидуальной спектральной характеристикой и относительной интенсивностью. Такой набор спектральных характеристик позволяет проводить анализ тканей, в том числе эндометрия, и их состояние в реальном масштабе времени, т.е. на момент исследования. Принимая во внимание неинвазивный характер процедуры, подобная диагностика может выполняться многократно в качестве мониторинга в процессе лечения.

Лечение хронических воспалительных заболеваний женских половых органов, в том числе хронического эндометрита, обусловленных вирусной инфекцией, представляет собой известные сложности, т.к. специфических целенаправленных противовирусных препаратов нет, а большинство из средств являются лекарственными препаратами энтерального и парентерального способов введения (виферон, генферон, галавит, аллокин-альфа, ацикловир и др.) и направлены на активацию клеточных и гуморальных факторов иммунитета, т.е. действуют опосредованно. Большинство препаратов хорошо переносятся, являются эффективными и активно применяются. Вместе с тем частое повторное их использование, а также повышенная аллергизация населения ограничивают их применение и снижает эффективность.

Патоморфологические изменения в эндометрии, (нарушение пролиферации и секреции), обусловленные вирусной инвазией, имеют специфический характер, требуют не только системного, но и локального воздействия.

В случае хронического эндометрита вирусного или бактериально-вирусного происхождения, для достижения адекватной реабилитации эндометрия –нейтрализации и удаления вирусов, восстановления структуры и функции, кровоснабжения и иннервации, целесообразно воздействие непосредственно на эндометрий, т.к. «доставка» лекарственных препаратов к тканям (поверхностным эпителиальным и более глубоким –строме) эндометрия по измененному сосудистому руслу при хроническом эндометрите затруднена.

Одним из лечебных факторов, отвечающим современным требованиям при лечении воспалительных процессов вирусной и бактериально-вирусной этиологии является озонотерапия.

Результаты экспериментальных исследований, проведенных в 90-е годы, показали возможность эффективного клинического применения озонотерапии для лечения воспалительных заболеваний органов малого таза вирусного происхождения, учитывая, что применение антибиотиков в данном случае неэффективно. Установлено, что озон оказывает разрушающее действие на вирус, на связь вируса с лимфоцитом и в отношении клеточных мембран оказывает патогенетическое влияние на редукцию фаз воспаления. Для экспериментально-теоретического обоснования комбинированного применения ОФР и антибактериальной терапии у больных с хроническим эндометритом бактериально-вирусного происхождения нами было проведено лабораторное исследование, в ходе которого оценивалось раздельное и комбинированное действие антибактериальных препаратов и озона в жидкой фазе на одноклеточные модели клетки «парамеций». Установлено, что наиболее выраженным цитотоксическим эффектом обладали комбинации антибактериальных препаратов с ОФР с концентрацией 2,5-3,5 мг/л, при которых наблюдалось немедленное разрушение клеток-моделей.

Таким образом, ОФР с концентрацией 1,0-3,5 мг/л обладает выраженным потенциирующим воздействием на цитотоксическую активность антибактериальных препаратов, ОФР с концентрацией в интервале 3,0-3,5 мг/л обладает собственным цитотоксическим эффектом, сравнимым с таковым при применении антибиотиков, комбинированное применение антибактериальных препаратов и ОФР достоверно усиливает бактерицидную активность проводимой терапии.

Клиническая и лабораторная оценка результатов лечения герпетической инфекции комбинированной (внутривенной и внутриматочной) озонотерапией показала выраженную редукцию проявлений генитального герпеса у больных с обострением и увеличение продолжительности ремиссий у больных с рецидивирующей и непрерывно-рецидивирующей формой течения до 12-18 месяцев. Динамика снижения титра антител (иммуноглобулины G) имеет общую направленность, однако темпы нормализации зависят от ряда факторов, в том числе от исходного состояния факторов иммунной и антиоксидантной защиты, интенсивности процессов перекисного окисления липидов и др. Одновременно имела место иммунная коррекция в виде нормализации субпопуляций Т-клеток, снижение Ig M и стабилизации иммунного гомеостаза в целом.

Проведенные исследования показали, что озонотерапия позволяет эффективно проводить лечение бактериально-вирусной инфекции у женщин с хроническим эндометритом без применения антибактериальных препаратов.

ЛЕЧЕНИЕ ПАПИЛЛОМАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ С ПОМОЩЬЮ ОЗОНОТЕРАПИИ

Вирус папилломы человека (ВПЧ) рассматривается в подавляющем большинстве случаев в качестве этиологического фактора рака шейки матки, влагалища и вульвы. Исследования последних лет показали, что эндометрий также вовлекается в воспалительный процесс. Исследования в области молекулярной биологии выявили роль вируса в механизме развития дисплазии и рака шейки матки. Выделены клеточные онкобелки E5, E6 и E7, активирующие трансформацию клеток. В связи с этим изменились принципиальные подходы к лечению патологии, ассоциированной с ВПЧ. Наряду с хирургическими методами (радио- и лазерная хирургия) принципиально важным является проведение противовирусной терапии. В этом отношении озонотерапия зарекомендовала себя эффективным методом лечения вирусных заболеваний.
Обследование больных с хроническим эндометритом и вирусными инфекциями половых органов (ВПЧ, ВПГ, ЦМВ) выявило ослабление почти все звеньев клеточного и гуморального иммунитета. Обнаружено снижение общего количества лимфоцитов, Т-лимфоцитов (Т-хелперов), В-лимфоцитов, естественных киллеров. Отмечено существенное увеличение нулевых клеток (в 2 раза), снижение титров иммуноглобулинов A, M и G. Озонотерапия применялась в виде общей (внутривенного введения озонированного физиологического раствора (ОФР) и местной (аппликации озонидами или внутриматочного введения ОФР).

В результате лечения у больных с герпетической и папилломавирусной инфекцией имело место быстрое редуцирование клинических проявлений (высыпаний, зуда, жжения, уменьшение или исчезновение отдельных папиллом и кондилом). При лабораторном обследовании наблюдалось снижение титров антител к ЦМВ и ВПГ до нормальных показателей, а также нормализация показа-

телей клеточного и гуморального иммунитета (повышение количества лимфоцитов, Т-хелперов, В-лимфоцитов, увеличение титров общих иммуноглобулинов).

Динамический мониторинг состояния эндометрия с помощью УЗИ и лазерной конверсионной диагностики показал увеличение толщины эндометрия , улучшение его структуры в секреторную фазу, восстановление и улучшение спектральных характристик у 76% пациенток.

ПРИМЕНЕНИЕ ОЗОНОТЕРАПИИ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ МОРФО-ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ НЕСОСТОЯТЕЛЬНОСТИ ЭНДОМЕТРИЯ

Особого внимания в нашем исследовании заслуживали пациентки с бесплодием, хроническим эндометритом на фоне хронической вирусной инфекции, резистентные к проводимой ранее терапии. Анализ данных анамнеза и результатов клинико-лабораторного обследования пациенток с нарушением репродуктивной функции, прошедших курс внутриматочной озоно-лазерной терапии, показал целесообразность использования немедикаментозных физических факторов для лечения бесплодия после длительного безуспешного восстановления морфо-функционального состояния эндометрия традиционными способами, в том числе с помощью экстракорпорального оплодотворения и переноса эмбриона (ЭКО и ПЭ).

При анализе анамнестических данных женщин с бесплодием, резистентным к проводимой ранее терапии, стало очевидным отсутствие у них видимых клинических признаков воспаления при отсутствии динамики роста и развития эндометрия в течение менструального цикла. При лабораторном обследовании у 37% пациенток имелись признаки хронической персистирующей герпетической инфекции и у 18% -признаки ВПЧ. При этом у всех этих женщин при кольпоскопии были обнаружены плоские папилломы шейки матки и признаки поражения плоского эпителия ВПЧ-инфекцией.

Из возможных факторов бесплодия у женщин данной группы могли быть патологические отклонения в состоянии эндометрия, в частности его функциональная несостоятельность, что может способствовать нарушению процесса имплантации бластоцисты. Это предопределило необходимость изучения состояния эндометрия у женщин с бесплодием, резистентным к ранее проводимой терапии, а также поиска методов, обеспечивающих восстановление структурно-функциональной активности эндометрия.

Для уточнения функционального состояния эндометрия всем женщинам проводили пункционную биопсию эндометрия и его гистологическое исследование. С целью выявления состояния рецепторного аппарата иммуногистохимическим методом определяли уровень рецепторов эстрадиола и прогестерона в эндометрии. Выявленные при морфологическом исследовании материалов до начала лечения недостаточность фазы секреции и выраженная функциональная неполноценность эндометрия у 34,8% больных, вероятно, являлись одним из признаков несостоятельности эндометрия и, следовательно, возможной причиной нарушения имплантации эмбрионов.

Всем пациенткам с регулярным овуляторным циклом, но с отсутствием наступления беременности на фоне и после ранее проведенного лечения, проводился курс внутриматочной озоно-лазерной терапии.

К числу возможных механизмов воздействия озона и низкоинтенсивного лазерного излучения можно отнести как прямые эффекты воздействия на эндометрий - активация метаболизма клеток и повышение их функциональной активности, стимуляция репаративных процессов, активация микроциркуляции и повышение уровня трофического обеспечения тканей, так и опосредованные пути.

После проведенного курса внутриматочной терапии, при гистологическом исследовании биоптатов эндометрия во вторую фазу менструального цикла признаки функциональной неполноценности эндометрия были выявлены лишь у 21,8% пациенток. При этом выраженных признаков недостаточности секреторной трансформации эндометрия после лечения не отмечалось ни в одном препарате.

Среди причин развития бесплодия в настоящее время все чаще внимание исследователей привлекает недостаточная чувствительность эндометрия к половым гормонам, а также возможность неполного их связывания со специфическими рецепторами. В этом процессе имеет значение не только уровень продукции гормонов и адекватное соотношение между эстрогеном и прогестероном в сыворотке крови, которое имеет индивидуальный характер в каждом конкретном случае, но и состояние функционально активных рецепторов.

Согласно результатам иммуногистохимического анализа, в результате проведения низкоинтенсивной внутриматочной озоно-лазерной - терапии, в эндометрии пациенток произошли изменения в содержании эстрогеновых и прогестероновых рецепторов. Более чем у 60% женщин отмечено увеличение содержания прогестероновых рецепторов в строме, железах и покровном эпителии.

При ультразвуковом исследовании эндометрия было выявлено, что после проведения внутриматочной озоно-лазеротерапии произошло достоверное увеличение толщины эндометрия во вторую фазу в среднем на 2,2±0,45 мм. Проведенное лечение положительно сказалось на состоянии эхоструктуры эндометрия, которая нормализовалась у 85% больных с первичным и у 92,3% со вторичным бесплодием.

При ультразвуковом исследовании яичников на фоне лечения у больных выявлялась тенденция к увеличению среднего диаметра желтого тела с 16,5+0,7 до 21,8+1,5 мм.

Анализ гемодинамических показателей после проведенного лечения в спиральных, базальных и маточных артериях выявил снижение средних значений сосудистого сопротивления соответственно с 0,50 до 0,47, с 0,64 до 5,6 и с 0,81 до 0,77. Снижение резистентности кровотока свидетельствует об активизации микроциркуляции после озоно-лазерной терапии, при этом снижение его уровня не только в спиральных, но и в базальных артериях свидетельствует об активации метаболических и регенеративных процессов в эндометрии.

Повышение индекса резистентности в маточных артериях после лечения (с 0,77 до 0,82) можно косвенно рассматривать как тенденцию к восстановлению гормонального баланса, так как уровень ИР имеет обратно пропорциональную зависимость с уровнем эстрогенов в плазме крови.

При допплерометрическом исследовании кровотока в основных артериях функционирующих яичников (яичниковая, артерии стромы и желтого тела) после проведенного лечения также было выявлено снижение резистентности с 0,85 до 0,76; с 0,56 до 0,52 и с 0,49 до 0,45 соответственно.

При лазерной раман-спектральной диагностике эндометрия было зарегистрировано повышение индексов аэробности в среднем с 1,27 до 1,36 у.е., индексов пролиферации, в среднем с 3,1 до 6,5 у.е.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании вышеизложенного можно сделать вывод, что эффективность проведенной комбинированной озонотерапии с использованием низкоинтенсивного лазерного излучения у женщин с хроническим эндометритом на фоне хронической вирусной и бактериально-вирусной инфекции обусловлена, по-видимому, вирусолитическим, антибактериальным, иммуномодулирующим действием озона. Улучшение морфо-функционального состояния эндометрия связано с улучшением периферического кровотока за счет лазерной внутриматочной терапии, и, следовательно, улучшением перфузии эндометрия и доступа гормонов и регуляторов в его структуры, повышением уровня метаболизма и восстановлением физиологических соотношений рецепторов эстрадиола и прогестерона в эндометрии, необходимых для успешной имплантации эмбриона.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Александров М.Т., Афанасьев Р.А., Гапоненко О.Г., Козьма С.Ю., Кузьмин Г.П., Лизунова И.А., Пашков Е.П., Смирнова В.В., Хоменко В.А., Шабанова И.Ф. Лазерная флюоресцентная диагностика в медицине и биологии (теория и возможности применения). 2007. – 272с.*
2. *Александров М.Т., Бажанов Н.Н., Медведев Ю.А., Платонова В.В., Сергеев Ю.Н. –М., 2008, - 456 с.*
3. *Баринский И.Ф. Герпесвирусные инфекции – иммунодефицитные заболевания XXI века. Актуальные проблемы герпесвирусных инфекций. - М., - 2004, С. 5-7.*
4. *Зуев В.М., Нишанян С.Ю., Джибладзе Т.А. Комбинированная внутриматочная озоно-лазерная терапия в комплексном лечении женщин с бесплодием. Новые технологии в гинекологии. - М., - 2003, - С. 118-119.*
5. *Зуев В.М., Нишанян С.Ю., Побединский Н.М., Джибладзе Т.А. Влияние низкоинтенсивной лазерной терапии и озона на состояние рецепторного аппарата эндометрия женщин с нарушением репродуктивной функции. - Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. - 2004., - Т. 3, - № 1, - С. 57-6*
6. *Соснова Е.А. Прегравидарная подготовка пациенток с вирусными инфекциями. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии, - 2011, - Т.10, - № 5., - С. 2-7.*
7. *Краснопольский В.И., Серова О.Ф., Титченко Л.И., Зароченцева Н.В., Овчинникова В.В., Меньшикова Н.С. Лечение хронического эндометрита в прегравидарной подготовке женщин с невынашиванием беременности. Пособие для врачей. - М., - 2007.*

REFERENCES

1. *Aleksandrov M.T., Afanasev R.A., Gaponenko O.G., Kozma S.Yu., Kuzmin G.P., Lizunova I.A., Pashkov E.P., Smirnova V.V., Homenko V.A., Shabanova I.F. Lazernaya flyuorestsentnaya diagnostika v meditsine i biologii (teoriya i vozmozhnosti primeneniya). 2007. – 272s.*
2. *Aleksandrov M.T., Bazhanov N.N., Medvedev Yu.A., Platonova V.V., Sergeev Yu.N. –M., 2008, - 456 s.*
3. *Barinskiy I.F. Gerpesvirusnyie infektsii – immunodefitsitnyie zabolevaniya HHI veka. Aktualnyie problemyi gerpesvirusnyih infektsiy. - M., - 2004, S. 5-7.*
4. *Zuev V.M., Nshanyan S.Yu., Dzhibladze T.A. Kombinirovannaya vnutrimatochnaya ozono-lazernaya terapiya v kompleksnom lechenii zhenschin s besplodiem. Novyie tehnologii v ginekologii. - M., - 2003, - S. 118-119.*
5. *Zuev V.M., Nshanyan S.Yu., Pobedinskiy N.M., Dzhibladze T.A. Vliyanie nizkointensivnoy lazernoy terapii i ozona na sostoyanie retseptornogo apparata endometriya zhenschin s narusheniem reproduktivnoy funktsii. - Voprosyi ginekologii, akusherstva i perinatologii. - 2004., - T. 3, - # 1, - S. 57-6*
6. *Sosnova E.A. Pregravidarnaya podgotovka patsientok s virusnyimi infektsiyami. Voprosyi ginekologii, akusherstva i perinatologii, - 2011, - T.10, - # 5., - S. 2-7.*
7. *Krasnopolskiy V.I., Serova O.F., Titchenko L.I., Zarochentseva N.V., Ovchinnikova V.V., Menshikova N.S. Lechenie hronicheskogo endometrita v pregravidarnoy podgotovke zhenschin s nevyinashivaniem beremennosti. Posobie dlya vrachey. - M., - 2007.*