



УДК 618.177 – 085.847:618.14 – 007.415

НАУЧНОЕ ОБОСНОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЭЛЕКТРОИМПУЛЬСНОЙ ТЕРАПИИ ПО ПРЕОДОЛЕНИЮ БЕСПЛОДИЯ У БОЛЬНЫХ С НАРУЖНЫМ ГЕНИТАЛЬНЫМ ЭНДОМЕТРИОЗОМ

Л.В. Боровкова, д. м. н., зав. кафедрой акушерства и гинекологии ЦПК и ППС
ГОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия Росздрава»

В статье представлены данные по преодолению первичного и вторичного бесплодия у 336 больных женщин с наружным генитальным эндометриозом как после гормональной, так и электроимпульсной терапии (29,6% и 68% соответственно), что позволяет сделать выбор в сторону последней. Электроимпульсная терапия с помощью аппарата СКЭНАР-97.4+ является неинвазивным и высокоэффективным методом восстановления репродуктивной функции за счет снижения титров эмбриотоксических антител и провоспалительных цитокинов, улучшения показателей клеточного и гуморального иммунитета.

The article demonstrates data to have overcome primary and secondary sterility of 336 women with external genital endometriosis after as hormone-containing as electropulse therapy (29,6% and 68% correspondingly), what gives an opportunity to choose the last. Electropulse therapy by SKENAR-97.4+ is invasive and high-performance method of recovery of reproductive function due to decreasing of embryotoxic antibodies' and antiphlogistic cytokines' titres and improving of indexes of cellular and humoral immunity.

В современных условиях наблюдается тенденция к увеличению распространенности наружного генитального эндометриоза (почти в 1,5 раза), который снижает качество жизни пациенток, особенно среди женщин раннего репродуктивного возраста. [1, 2, 3].

Особая актуальность проблемы НГЭ связана в выраженным нарушением репродуктивной функции. Частота НГЭ в структуре причин бесплодия составляет 20-80% [3, 4, 5, 9, 10, 11, 12].

Применяемые методы комбинированного лечения позволяют осуществить репродуктивную функцию только в 30-53% случаев [4, 9, 10].

Причиной недостаточной эффективности существующих методов комбинированного лечения НГЭ является иммунологическая зависимость заболевания (аутоиммунной природы) с выраженной активацией В-клеточного звена иммунитета и развитием реакции гиперчувствительности замедленного типа [3, 4, 12].

В связи с этим актуальность проблемы поиска патогенетически обоснованных методов лечения наружного генитального эндометриоза в настоящее время не вызывает сомнений.

Исследование последних лет установило [5, 6, 7, 8], что биологический эффект импульсных воздействий токов включает феномены, связанные с реализацией влияния их на функциональное и морфологическое состояние тканей, внутриклеточный обмен, напряжение регуляторных процессов. Более полное использование потенциала биологического действия импульсных токов возможно при изменении импульсного воздействия в направлении максимального приближения к физическим сигналам. Этим параметрам соответствует биорегулируемая электроимпульсная терапия.

Цель исследования: выявить влияние электроимпульсной терапии и гормонотерапии на состояние клеточного и гуморального звена иммунитета, уровни провоспалитель-

ных цитокинов и эмбриотоксических антител у больных с наружным генитальным эндометриозом и определить их эффективность по преодолению бесплодия.

Материалы и методы исследования

Проведено комплексное клиничко-лабораторное исследование 336 больных с наружным генитальным эндометриозом, страдающих первичным и вторичным бесплодием.

НГЭ был установлен в ходе лапароскопии с ХСС, произведенной в раннюю лютеиновую фазу менструального цикла (на 3-4-й день от подъема ректальной температуры) с помощью лапароскопа «Karl Storz» (Германия), подтвержден результатами гистологического исследования. Для балльной оценки степени тяжести НГЭ использована классификация Американского общества фертильности (P-AFS) [4].

Для выявления состояния иммунного статуса у всех больных с НГЭ в сыворотке крови и перитонеальной жидкости исследовали субпопуляции Т-лимфоцитов (СД 3 – зрелые Т-клетки, СД 4 – Т-хелперы/индукторы, СД 7 – общий пул Т-клеток, СД 8 – Т-супрессоры/цитотоксические клетки, СД 14 – моноциты\макрофаги, СД 16 – естественные киллеры; DR – активированные Т-клетки, СД 19 – И-лимфоциты) с помощью моноклональных антител методом непрямой иммунофлуоресценции. Содержимое иммуноглобулинов основных классов (А, М, G) изучали методом радиальной иммунодиффузии в акриловом геле по Mancini: с использованием моноспецифических сывороток против IgA, IgM, IgG.

В крови исследовались провоспалительные цитокины IL-1 β и TNF- α с использованием тест-систем «Протеиновый контур» (г. С.-Петербург). Эмбриотоксические антитела классов М, G, к КЛ, ДНК, ХГЧ определяли иммуноферментным методом с помощью анализатора ЭФОС (г. Москва).

На первом этапе больным с НГЭ (336 больных) во время лапароскопии выполнялась эндоскопическая операция в

зависимости от степени тяжести: вылущивание эндометри-
оидных кист яичников, рассечение спаек, коагуляция оча-
гов эндометриоза. На втором этапе больные с НГЭ были
разделены на 2 подгруппы: 236 больных получили компле-
ксную терапию, состоящую из гормонотерапии (108 больных – ор-
гаметрил по 10 мг в сутки в непрерывном режиме в течение 6 месяцев, 98 больных –
данол по 400 мг в сутки в непрерывном режиме в течение 6 месяцев, 30 больных – диферелин 3,75 мг/вм со 2-го дня
менструального цикла через 28 дней в течение 6 месяцев), антиагрегантов, корректоров липидного обмена, иммуно-
модуляторов и 100 больных получали только электроим-
пульсную терапию в индивидуальном дозированном режи-
ме с помощью аппарата «СКЭНАР-97.4+» (ОКБ «Ритм», г. Таганрог) с использованием импульсного биполярного
электрического тока с частотой следования от 10 до 350 Гц, включающего режим качающейся частоты в пределах
30-120 Гц с формированием импульсов в пачки от 2 до 8, с частотой их следования от 450 Гц до 4,5 кГц и модулирова-
нием сигнала путем изменения соотношения времени воз-
действия к паузе в пределах 1:1 -1:5.

В первом менструальном цикле проводили 15-20 сеансов, во 2-м цикле – 7-10 сеансов. Длительность одного сеанса 25-40 минут, продолжительность 1 сеанса и их количество на курс лечения определяется достижением положительной динамики в биологически активных зонах (3 дорожки позво-
ночника, 6 точек на лице – места выхода тройничного нерва, надбровная область, передняя и внутренняя поверхность
левой голени, большие половые губы, тыл обеих стоп).

Полученные результаты статистически обрабатывались с помощью программного продукта «Microsoft Excel» с использованием программ из пакета «MEDSTAT», разработанного на курсе информатики и вычислительной техники ГОУ ВПО НижГМА Минздрава России и «Biostat».

Результаты исследования и их обсуждение

В ходе клинико-инструментального обследования НГЭ I степени распространения установлен у 132 (39%), II степени – у 131 (39%), III степени – у 73 (22%) больных.

У больных с НГЭ частота первичного бесплодия значительно превалировала над вторичным (80,9% и 19,1% соответственно).

Длительность первичного бесплодия составила от 1 года до 10 лет (в среднем $7,8 \pm 0,9$ лет), а вторичного – от 1,5 до 5 лет (в среднем $3,6 \pm 1,2$ года).

При наличии вторичного бесплодия больные с НГЭ имели в анамнезе 1 роды (72,8%), от 1 до 2 аборт (61,2%), причем у 25% больных наблюдалось осложненное течение послеродового и послеабортного периода. У 235 предыдущая беременность закончилась ранним самопроизвольным выкидышем в сроке до 12 недель, у 15% – поздним выкидышем в сроке до 27 недель, у 8% – осложнилась неразвивающейся беременностью в сроке 5-9 недель, у 8% – преждевременной отслойкой плаценты.

По поводу хронического сальпингоофорита 240 (71, 4%) больных с НГЭ ранее получали противовоспалительную терапию и физиолечение (ультразвук, электрофорез с гидрокортизоном, переменное магнитное поле, грязелечение). Средняя продолжительность наблюдения с ошибочным диагнозом «хронический сальпингоофорит» составила $6,5 \pm 1,4$ года. Противовоспалительная терапия дала временный эффект в течение 2-3 месяцев у 45 (18,8%) больных, не было изменений у 144 (60%), ухудшение наблюдалось у 51 (21,2%) пациентки. Кроме того, для восстановления фертильности 80 (23,8%) больных с НГЭ прошли индукцию овуляции кломифеном в течение 3 менструальных циклов, 60 (17,8%) – произведена внутриматочная инсеминация спермой мужа, в программе ЭКО с подсадкой эмбриона участвовали 30 (8,9%) женщин. Ни в одном случае беременность не наступила.

Тесты функциональной диагностики показали, что при НГЭ ректальная температура была двухфазной в 95 случаях с подъемом температуры во II фазу не менее чем на $0,3-0,4^\circ\text{C}$.

В ходе исследования было установлено, что при НГЭ имеет место снижение Т-клеточного звена иммунитета, в большой степени СДЗ (зрелые Т-клетки) в 1,08-1,4 раза, СД 4 (Т-хелперы/индукторы) в 1,1-1,4 раза, СД 8 (Т-супрессоры/цитотоксические клетки) в 1,2-1,8 раза, соотношение СД 4/СД 8 и активация В-клеточного звена иммунитета с повышением продукции антителообразования за счет IgG и IgM с одновременным снижением IgA в сыворотке крови по сравнению с перитонеальной жидкостью.

Во всех случаях заболевания НГЭ нами выявлены эмбриотоксические антитела к КЛ, ДНК, ХГЧ в титрах 1,5-4,2 ЕД, которые оказывают повреждающие действия на эмбриогенез. Эмбриотоксические антитела чаще имеют бактериальную и вирусную природу происхождения и в общей популяции встречаются у 5-10% женщин фертильного возраста.

На наш взгляд, повышенная продукция антител у больных с НГЭ связана с нарушением процессов детоксикации организма, возможно, врожденного генеза на фоне длительной персистенции условно-патогенной и вирусной инфекции.

Наши исследования показали, что длительная персистенция условно-патогенной и вирусной инфекции на фоне метаболических изменений способствует накоплению провоспалительных цитокинов (IL-1 β и TNF- α), которые повышены при всех стадиях заболевания в 1,5-2,5 раза. Провоспалительные цитокины стимулируют выработку эмбриотоксических АТ.

У больных с НГЭ после курса гормонотерапии беременность наступила в 29,6% случаев через 3-8 месяцев после отмены гормонального препарата.

Частота наступления беременности не зависела от группы гормонального препарата (после оргаметрила – 27,7%, данола – 30,6%, диферелина 33,3%) и от степени распространения заболевания (при I степени – 31,7%; 31,7%; 40% соответственно, при II степени – 26,6%; 30,4%; 30% соответственно; при III степени – 22,7%; 27,2%; 30% соответственно).



СКЭНАР-терапия позволила повысить фертильность при НГЭ в 2,3 раза при всех степенях его распространения и составила 68% (при I степени – 75%, при II степени – 66,6%, при III степени – 53,3%), причем беременность наступила после первого курса у 45% больных, после второго курса – у 23% больных.

Рецидивы НГЭ наблюдались только после гормональной терапии в интервале от 6 месяцев до 1,5 лет и составили 38,2% (при I, II, III степенях распространения – 22,8%; 36,9%; 45,2% соответственно). При возобновлении клинической картины заболевания была выполнена повторная ЛС, где были обнаружены эндометриозидные гетеротопии либо в тех же местах, где они локализовались ранее (31,8%), либо имели другое расположение (69,2%).

У больных, получивших СКЭНАР-терапию, в интервале 1,5-3 года не было получено рецидивов заболевания.

Нами выявлены основные патогенетические механизмы реализации положительного эффекта как гормонального лечения, так и СКЭНАР-терапии у больных с НГЭ.

Было установлено, что гормональная терапия, даже в сочетании с иммуномодуляторами, при НГЭ не оказывает существенного влияния на основные параметры как клеточного, так и гуморального иммунитета, а СКЭНАР-терапия у больных с НГЭ способствует положительной динамике в состоянии клеточного и гуморального иммунитета. Так, уровни СД 3, СД 4, СД 8 возросли на 10%, 12%, 13% соответственно, а уровень СД 19 снизился на 15%.

После СКЭНАР-терапии обнаружено повышение IgA на 18% и снижение IgM и G на 50 и 27%.

Нами установлено, что СКЭНАР-терапия у больных с НГЭ вызвала более существенное снижение провоспалительных цитокинов, чем гормональная терапия. Так, уровни ИЛ-1b и TNF-а после курса гормональной терапии имели лишь тенденцию к снижению на 10% и 8% соответственно, в то время как после СКЭНАР-терапии их уровни достоверно уменьшились на 22% и 27%.

Мы установили также, что СКЭНАР-терапия у больных с НГЭ в большей степени позволяет снизить титры эмбриотоксических АТ. Так, титры эмбриотоксических АТ снижаются на 20%.

Гормональная терапия в меньшей степени влияет на значения эмбриотоксических АТ: они снижаются на 10%.

Таким образом, сравнение результатов лечения больных с НГЭ, применяемых на втором этапе лечебных мероприятий, позволяют сделать вывод в пользу СКЭНАР-терапии, которая в комплексе оказывает оптимизирующее влияние на клеточное и гуморальное звено иммунитета, на выработку эмбриотоксических антител и провоспалительных цитокинов, что способствует нормализации гомеостатических показателей и приводит к повышению фертильности.



ЛИТЕРАТУРА

1. Адамян Л.В. Бесплодие у больных с тяжелыми формами эндометриоза и тактика восстановительного лечения. // Диагностика и лечение бесплодного брака. – М., 1988.
2. Адамян Л.В., Кулаков В.И. Эндометриозы. Руководство для врачей. – М., 1998. – 317 с.
3. Баскаков В.П. Клиника и лечение эндометриоза. – 2-е издание, переработанное и дополненное. – М., 1990. – 240 с.
4. Волков Н.И. Бесплодие при наружном генитальном эндометриозе (клиника, диагностика, лечение, патогенез): Автореф. дисс. ...докт. мед. наук. – М., 1996. – 44 с.
5. Гринберг Я.З. Эффективность СКЭНАР-терапии. Физиологические аспекты // СКЭНАР-терапия и СКЭНАР-экспертиза. Сборник статей. Выпуск 4. – Таганрог, 1989. – С.8-9.
6. Зилов В.Г., Судаков К.В., Эпштейн О.И. Элементы информационной биологии и медицины. Монография. ММГУЛ, 2000.
7. Ревенко А.Н. Место СКЭНАР-терапии как технолог в современной медицине. // СКЭНАР-терапия и СКЭНАР-экспертиза. Сборник статей. Выпуск 4. Таганрог, 1998. -С. 19-30.
8. Саркисов Д.С., Пальцев М.А., Хитров Н.К. Общая патология человека. – М., 1997.
9. Железнов Б.И., Стрижаков А.Н. Генитальный эндометриоз. – М., 1985.
10. Bayer S.R., Seibel M.M., Saffan D.S., Berger M.Y., Taymor M.L. Efficacy of danazol. Treatment for minimal endometriosis infertile. Woman a prospective randomized study. // Reprod. med. – 1998/
11. Donnez I., Nissole M. Endoscopic surgery // Balliere's Clin/ obstet. Gynaecol. – 1993. – 7. p.839-848.
12. Mettler L., Semm K. Phree-step-therapy of genital endometriosis. // In: Medical Management of endometriosis. p.233-247 (New York: Raven. 1986)/