

БОРОВКОВА ЛЮДМИЛА ВАСИЛЬЕВНА

**РЕПРОДУКТИВНАЯ ФУНКЦИЯ У БОЛЬНЫХ С ГЕНИТАЛЬНЫМ
ЭНДОМЕТРИОЗОМ**

14.00.01 - акушерство и гинекология

АВТОРЕФЕРАТ

**диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук**

Работа выполнена в Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Нижегородская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения России

Научный консультант:

доктор медицинских наук, профессор Т.С. Качалина

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор С.Н. Буянова

доктор медицинских наук, профессор Е.Ф. Кира

доктор медицинских наук, профессор А.С. Распаров

Ведущие учреждения:

Российский медико-стоматологический университет

Защита состоится «17» V 2005 года в 10⁰⁰ часов на заседании диссертационного-совета (Д208.048.01) при Московском областном научно-исследовательском институте акушерства и гинекологии по адресу: 101000, Москва, ул. Покровка, д. 22-а.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке МОНИИАГ.

Автореферат разослан

«27» X/ 2004 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук

О.Ф. Серова

Список сокращений

АВР -	Активированное время рекальцификации
АЧТВ -	Активированное частичное тромбопластиновое время
БПР -	Бипариетальный размер
ВНСММ -	Вещества низкой и средней молекулярной массы
ВПГ -	Вирус простого герпеса
ВЭ -	Внутренний эндометриоз
ГЭ -	Генитальный эндометриоз
ДБ -	Длина бедра
ДНК -	Дезоксирибонуклеиновая кислота
ВК -	Активированные Т-клетки
И β -	Интерлейкин-1 β
ИР -	Индекс резистентности
ИФА -	Иммуноферментный анализ
КЛ -	Кардиолипиды
КСК -	Кривая скоростей кровотока
ЛГ -	Лютеинизирующий гормон
НГЭ -	Наружный генитальный эндометриоз
ОАОА -	Общая антиоксидантная активность
П -	Прогестерон
ПИ -	Пульсационный индекс
ПШ -	Плацентарный лактоген
ППК -	Плацентарно-плодовый коэффициент
ПРЛ -	Пролактин
СД3 -	Зрелые Т-клетки
СД4 -	Т-хелперы/индукторы
СД7 -	Общий пул Т-клеток
СД3 -	Т-супрессоры/цитотоксические клетки
СД14 -	Моноциты/макрофаги
СД16 -	Естественные киллеры
СД19 -	В-клетки
СДО -	Систолическо-диастолическое отношение
СЗРП -	Синдром задержки развития плода
СКЭНАР -	Самоконтролируемая энерго-нейро-адаптивная регуляция
Т -	тестостерон
УЗИ -	Ультразвуковое исследование
РМО -	Фактор некроза опухоли
ФПК -	Фетоплацентарный комплекс
ФПН -	Фетоплацентарная недостаточность
ФСГ -	Фолликулостимулирующий гормон
ХГЧ -	Хорионический гонадотропин
ЦМВ -	Цитомегаловирус

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. В современных условиях наблюдается тенденция к увеличению распространенности генитального эндометриоза почти в 1,5 раза, особенно среди женщин раннего репродуктивного возраста, который снижает качество жизни пациенток (Л.В. Адамян, Е.Н. Андреева, 1997; В.П. Баскаков, Ю.В. Цвелев, Е.Ф. Кира, 1998; А.Н. Стрижаков, А.И. Давыдов, 1995; В.И. Кулаков 1998; N. Gleicher 1995; P.R. Koninckx 1999).

Особая актуальность проблемы ГЭ связана с выраженным нарушением репродуктивной функции. Частота ГЭ в структуре причин бесплодия составляет 20-80% (Н.И. Волков 2001; Г.А. Савицкий; С.М. Горбушин 1996; A.F. Haneu 1998).

Существующие на современном этапе факторы развития бесплодия при ГЭ отличаются мультифакториальностью и порой носят крайне противоречивый характер, особенно при сохраненном двухфазном менструальном цикле и проходимых маточных трубах (Г.А. Савицкий, С.М. Горбушин, 1996; Н.И. Волков 1999; Н.Ю. Сотникова 1999; Е.М. Вихляева 1997; В.И. Кулаков 1997; Л.В. Посисеева 2001; I.A. Brosen 1996).

Применяемые методы комбинированного лечения позволяют осуществить репродуктивную функцию только в 30-53% случаев (В.И. Краснопольский, А.И. Ищенко 2000; Н.И. Волков 2001; В.И. Кулаков 1997; R. Hemmin 1998; L.M.Kettel 1996).

Возможной причиной недостаточной эффективности существующих методов комбинированного лечения ГЭ является иммунологическая зависимость заболевания аутоиммунной природы с выраженной активацией В-клеточного звена иммунитета и развитием реакций гиперчувствительности замедленного типа (Л.Е. Гадецкая 1998; Н.В. Старцева 1982; Л.Я. Супрун 1987; R. A. Mild 2000).

Также не нашли достаточного освещения вопросы течения и ведения беременности и родов у женщин, ранее леченных по поводу ГЭ и причины их осложнений. В связи с этим, представляется актуальным уточнить причины бесплодия при ГЭ, найти методы воздействия на них с целью повышения фертильности, определить группы больных наиболее перспективных для восстановления репродуктивной функции, а также разработать принципы ведения у них беременности и родов.

Цель исследования: повысить эффективность восстановления репродуктивной функции у больных с генитальным эндометриозом за счет дифференцированного подхода к лечебной тактике в зависимости от иммунореактивности, а также разработать принципы ведения беременности и родов.

Задачи исследования

1. Установить влияние ИППП и механизмы их реализации на степень тяжести нарушений аутоиммунных процессов у пациенток с генитальным эндометриозом.
2. Изучить состояние иммунореактивности у больных с генитальным эндометриозом по содержанию эмбриотропных антител в крови.
3. Определить влияние отклонений эмбриотропных и эмбриотоксических антител на состояние гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы, гуморального и клеточного иммунитета, гемостаз, гемодинамику органов малого таза, свободнорадикальную и общую антиоксидантную активность.
4. Разработать дифференцированную терапию по восстановлению репродуктивной функции при генитальном эндометриозе в зависимости от состояния иммунореактивности и характера нарушений изучаемых параметров гомеостаза.
5. Выявить особенности течения беременности, родов, состояния ФПК и перинатальные исходы у беременных, ранее леченных по поводу генитального эндометриоза, в зависимости от комбинации эмбриотоксических антител и метода лечения во время данной беременности.
6. Разработать принципы ведения беременности и родов у данного контингента женщин.

Новизна исследования

1. Впервые убедительно показано, что развитие генитального эндометриоза связано с врожденными дефектами системы детоксикации и нарушением процессов компенсаторно-приспособительных реакций, вследствие чего экологические факторы, стрессовые ситуации, бактериальная и особенно латентная вирусная инфекция формируют аутоиммунные механизмы, которые способствуют прогрессированию заболевания.

2. Впервые показано, что у больных с генитальным эндометриозом нарушение репродуктивной функции связано с повышенными уровнями эмбриотоксических антител и провоспалительных цитокинов, которые изменяют содержание эмбриотропных антител от их значительного повышения при длительности заболевания до 3-х лет до выраженного снижения при продолжительности патологического процесса более 4-х лет, что диктует необходимость ранней диагностики генитального эндометриоза.

3. Впервые выявлено, что эффективность как гормональной терапии, так и использования новых медицинских технологий определяется состоянием иммунореактивности. Наиболее перспективной является группа с наличием гиперреактивных реакций. У больных с гипореактивными реакциями (с отклонением всех антигенов тест-системы в сторону снижения свыше 50%) не удастся восстановить фертильность, что требует раннего решения вопроса о вспомогательных репродуктивных технологиях.

4. Впервые при наличии высоких значений эмбриотоксических антител и провоспалительных

цитокинов у больных с НГЭ показана высокая эффективность электроимпульсной терапии с помощью аппарата СКЭНАР, которая снижает уровень свободнорадикальной активности, нормализует гормональный и иммунный гомеостаз, коагулирующие свойства крови.

5. Впервые у больных с ВЭ показана высокая эффективность светотерапии в сочетании с гормональными препаратами. Изначальное нарушение кровотока в обеих маточных артериях при аденомиозе с отсутствием его диастолического компонента является диагностическим критерием неэффективности гормональной терапии и служит показанием к хирургическому лечению.

6. Впервые у беременных, прошедших ранее лечение по поводу ГЭ, установлены критические сроки гестационного периода (5-8 нед., 20-24 нед., 30-33 нед.), которые связаны со снижением гормонопродуцирующей функции плаценты (снижение уровня эстриола на 8-18%, прогестерона на 25-40%, плацентарного лактогена на 19-45%) и активацией аутоиммунных процессов. Раннее назначение гестагенов, антиагрегантов и антикоагулянтов под контролем гемостазиограммы снижает частоту осложнений беременности и родов в 2-3 раза.

Практическая значимость работы

Разработан алгоритм обследования больных с ГЭ для составления прогноза восстановления фертильности, где ведущим является интегральный показатель ЭЛИ-П-теста, который определяет состояние иммунореактивности и степень отклонений иммунных, гемодинамических, гемостазиологических показателей. Наиболее перспективной является группа с гиперреактивными реакциями, что имеет место при длительности заболевания до 3-х лет с наименьшими отклонениями основных параметров гомеостаза.

Именно в этой группе показана высокая эффективность по восстановлению репродуктивной функции СКЭНАР-терапии при НГЭ и светотерапии у больных с ВЭ.

Определены основные причины осложнений беременности у женщин, ранее леченных по поводу ГЭ, разработаны принципы ведения у них беременности.

Положения, выносимые на защиту

1. Определение иммунореактивности с помощью ЭЛИ-П-теста позволяет составить прогноз по восстановлению фертильности.

2. СКЭНАР-терапия у больных с НГЭ и светотерапия у больных с ВЭ являются неинвазивными и высокоэффективными методами восстановления репродуктивной функции за счет снижения титров эмбриотоксических антител и провоспалительных цитокинов, улучшения показателей клеточного и гуморального иммунитета, гемодинамических и гемостазиологических параметров, общей антиоксидантной активности.

3. Эмбриотоксические антитела к КЛ, ДНК и особенно к ХГЧ оказывают неблагоприятное влияние на становление и развитие ФПК у беременных, ранее леченных по поводу ГЭ за счет активации аутоиммунных процессов и снижения гормонопродуцирующей функции плаценты. Раннее назначение гестагенов, антиагрегантов при наличии АТ к КЛ и ДНК и антикоагулянтов при наличии АТ к ХГЧ способствует снижению частоты осложнений беременности в 2-3 раза.

Внедрение результатов исследования в практику

На основании полученных в работе данных разработаны и внедрены в практическое здравоохранение:

- этапы обследования больных с ГЭ для составления прогноза по восстановлению фертильности
- методика СКЭНАР-терапии у больных с НГЭ
- методика светотерапии у больных с ВЭ
- система диспансерного наблюдения за беременными, ранее лечеными по поводу ГЭ.

Результаты исследования внедрены в практическую работу гинекологической клиники Нижегородской областной клинической больницы им. Н.А.Семашко и областного перинатального центра (роддом № 7 г. Н-Новгорода), а также используются в учебном процессе на кафедрах акушерства и гинекологии НижГМА, ЦПК и ППС.

Публикации и апробация работы. По теме диссертации опубликовано 30 статей, из них 9 - в центральной печати. Получены 2 приоритетные справки на изобретения: № 24255 «Способ лечения больных с наружным генитальным эндометриозом» от 21.06.03., № 24254 «Способ лечения больных с внутренним эндометриозом» от 21.06.03.

Издано учебно-методическое пособие для врачей «Генитальный эндометриоз: клиника, диагностика, лечение». Материалы диссертации доложены на Международном семинаре «Акушерство и гинекология» в г. Зальцбурге, Австрия (1997 г.), на Международной конференции по светотерапии в г. Цюрихе, Швейцария (1999 г.), на 10-ой Международной конференции по СКЭНАР-терапии в г. Солнечный берег, Болгария (2003 г.), на 4 Международном медицинском форуме «Человек и здоровье» в рамках Нижегородской ярмарки (2003 г.), на областных форумах «Неделя женского здоровья» (2000, 2001, 2002, 2003 г.г.), на 2 и 3 научной сессии ГОУ ВПО НижГМА МЗ России «Современное решение актуальных научных проблем в медицине» (2003, 2004 г.г.), на окружной научно-практической конференции «Снижение материнской и младенческой смертности. Опыт, проблемы и решения» (2004 г.), областных обществах акушеров-гинекологов (1997 - 2004 г.г.).

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 288 страницах машинописного текста и состоит из введения, 8 глав, посвященных обзору литературы, материалам и методам исследования, результатам собственных наблюдений и их обсуждению, выводов, практических рекомендаций и указателя литературы, содержащего 300 источников (190 отечественных и 110 зарубежных). Работа иллюстрирована 80 таблицами и 7 рисунками.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования. В соответствии с поставленными в работе целью и задачами проведено комплексное клинико-лабораторное обследование 504 больных с генитальным эндометриозом (336 - с НГЭ и 168 - с ВЭ), страдающих первичным и вторичным бесплодием. Контрольную группу составили 50 здоровых фертильных женщин. Также проведено комплексное обследование 180 беременных, ранее пролеченных по поводу ГЭ. В контрольную группу вошли 50 здоровых женщин с нормально протекающей беременностью, которая закончилась физиологическими срочными родами через естественные родовые пути.

Диагностика ГЭ осуществлялась на основании сочетания общеклинических и специальных методов исследования - ультразвукового, лапароскопии, гистероскопии, гистерографии, верифицировалась морфологически. НГЭ был установлен в ходе лапароскопии с ХСС, произведенной в раннюю лютеиновую фазу менструального цикла (на 3-4-ый день от подъема ректальной температуры) с помощью лапароскопа «Karl Storz» (Германия), подтвержден результатами гистологического исследования. Для бальной оценки степени тяжести НГЭ использована классификация Американского общества фертильности (P-AP8) (1985). ВЭ был установлен на основании клинико-инструментальных данных с включением ультразвуковой диагностики, гистероскопии. Эхографическое исследование органов малого таза осуществлялось накануне и после менструации с помощью трансабдоминального и трансвагинального датчиков с частотой 3,5 и 7,5 МГц на аппарате Siemens (Германия). Гистероскопия производилась на 5-6 день менструального цикла с помощью гистероскопа «Karl Storz» (Германия). При определении степени распространения ВЭ использовалась классификация Б.И. Железнова и А.И. Стрижакова (1985). В обследуемую группу вошли пациентки с «чистой» формой ВЭ или в сочетании с миомадозными узлами, не превышающими в диаметре 1,5-2 см. Забор материала для морфологического исследования производили путем диагностического выскабливания цервикального канала и полости матки под контролем гистероскопии на 5-6-ой день менструального цикла при ВЭ и за 3-4 дня до ожидаемой менструации при НГЭ. Материал фиксировали в 1-% нейтральном формалине; парафиновые срезы окрашивали гематоксилином и эозином, на коллаген - по Ван-Гизону.

Для оценки интенсивности болевого синдрома использовали шкалу С.М. Mac Laverly и P.W. Shaw (1995), где каждый симптом (болевого, альгодисменорея, диспареуния) рассматривался от 0 до 3-х баллов с последующим вычислением болевого индекса.

Изучение характера менструального цикла проводили по клиническим параметрам, тестам функциональной диагностики, включающим измерение ректальной температуры и цервикального числа на протяжении трех последовательных циклов. Особенности и интенсивность оволосения оценивали по шкале Ферримана-Голвея и исходный андрогенный фон - по экскреции 17-КС с мочой по методу М.А. Креховой. Мужской фактор бесплодия исключался по параметрам спермограммы и заключению андролога, иммунологический фактор бесплодия - при проведении дифференцированного посткоитального теста.

Для определения состояния маточных труб у больных с ВЭ на 10-12-ый день менструального цикла выполнялась гистеросальпингография с использованием водных растворов контрастных веществ по общепринятой методике.

У 147 больных с ГЭ (113 - с НГЭ и 34 - с ВЭ) и у 50 женщин контрольной группы проведено гормональное исследование. Концентрацию в сыворотке крови гонадотропных гормонов: ЛГ (МЕ/л), ФСГ (МЕ/л), пролактин (мМЕ/л) в динамике менструального цикла (5-6-ой день; 12-14-ый день; 22-24-ый день) и половых гормонов: эстрадиола (нмоль/л), прогестерона (нмоль/л), тестостерона (нмоль/л) определяли радиоиммунологическим методом с помощью наборов СТЕРОН-125 республики Беларусь и системы «Amerlit» иммуноферментного анализа. Всего выполнено 2646 анализов. У 216 больных с ГЭ (119 - с НГЭ и 97 - с ВЭ) и у 50 женщин контрольной группы производились доплерометрические исследования в маточных артериях и изучался внутрияичниковый кровоток в динамике менструального цикла (на 6-8-ой день и на 22-24-ый день) с помощью ультразвукового аппарата Siemens (Германия) вагинальным датчиком с частотой 7,5 МГц. В изучаемых сосудах оценивали «угонезависимые» индексы - СДО, ИР, ПИ.

У 100 больных с ГЭ (50 - с НГЭ и 50 - с ВЭ) и у 20 женщин контрольной группы определяли общую антиоксидантную активность (ОАОА) сыворотки крови и интенсивность процессов свободнорадикального окисления на 5-6-ой день менструального цикла с использованием биохимилуминометра БХЛ-06М с программным обеспечением. Для выявления фаз эндогенной интоксикации у 253 больных с ГЭ (112 - с НГЭ, 141 - с ВЭ) и у 50 женщин контрольной группы выявляли вещества низкой и средней молекулярной массы (ВНСММ) на эритроцитах, в плазме крови, моче по способу М.Я. Малаховой на двухлучевом спектрофотометре СД-46М (г. С.-Петербург).

Всем больным с ГЭ и женщинам контрольной группы в сыворотке крови определяли уровни эмбриотропных естественных регуляторных аутоантител класса IgG, участвующих в процессах эмбрио- и морфогенеза и взаимодействующих с белками ОБМ-основной белок миеллина, S100 (от Soluble at 100% saturation), ACBP 14/18 (от Acidic Chromatin-Binding Protein), MP 65 (от Membrane Protein) с помощью ЭЛИ-П-теста (от ELISA-detected Probabiliti of Pathology in Pregnancy - иммуноферментный анализ риска патологии беременности) (А.Б. Полетаев, Н.К., Вабищевиц, 1997).

Для выявления состояния иммунного статуса у 100 больных с ГЭ (у 50 - с НГЭ, 50 - с ВЭ) и у 30 женщин контрольной группы в сыворотке крови и перитонеальной жидкости исследовали субпопуляции Т-лимфоцитов (СДЗ - зрелые Т-клетки, СД4 - Т-хелперы/индукторы, СД7 - общий пул Т-клеток, СД8 - Т-супрессоры/цитотоксические клетки, СД14 - моноциты/макрофаги, СД16 - естественные киллеры; ВК - активированные Т-клетки, СД19 - В-лимфоциты) с помощью моноканальных антител методом непрямой иммунофлуоресценции. Содержание иммуноглобулинов основных классов (А, М, G) изучали методом радиальной иммунодиффузии в акриловом геле по Mancini: с использованием моноспецифических сывороток против IgA, IgM, IgG.

Всем больным с ГЭ и контрольной группы проводилось бактериоскопическое и бактериологическое обследование содержимого влагалища и цервикального канала с использованием стандартных микробиологических методов и ПЦР-диагностики для определения характера микробной колонизации, включая внутриклеточные микроорганизмы (хламидии, микоплазмы, уреоплазмы, вирусы простого герпеса 1 и 2 типа, цитомегаловирус). В сыворотке крови определялись титры специфических противомикробных антител классов М и G методом непрямой иммунофлуоресценции. В крови исследовались провоспалительные цитокины IL-1 β и TNF- α с помощью ИФА с использованием тест-систем «Протеиновый контур» (г. С.-Петербург). Эмбриотоксические антитела классов М и G к КЛ, ДНК, ХГЧ определяли иммуноферментным методом с помощью анализатора ЭФОС (г. Москва).

Для изучения системы гемостаза у 100 больных с ГЭ (50 - с НГЭ и 50 - с ВЭ) и у 30 женщин контрольной группы определяли тромбоцитарную агрегацию методом фотометрирования плазмы крови на агрегометре «Framlite» фирмы Biochemmag. В качестве индуктора агрегации использовали раствор АДФ в разведении 1:10. Концентрацию фибриногена изучали методом Р.А. Рутберга. Определение АВР по P.G. Hattersley, АЧТВ, протромбинового времени, активности антитромбина III осуществляли с помощью одноканального коагулометра TROMBOTRACK, фибринолитическую активность исследовали по методу Kowalski. Содержание в плазме крови РКФМ определяли с помощью ортофенантролинового теста по В.А. Елыкомову и А.П. Момоту.

На первом этапе всем больным с НГЭ (336 больных) во время лапароскопии выполнялась эндоскопическая операция в зависимости от степени тяжести: вылуцивание эндометриoidных кист яичников, рассечение спаек, коагуляция очагов эндометриоза. На втором этапе больные с НГЭ были разделены на 2 подгруппы: 236 больных получали комплексную терапию, состоящую из гормонмодулирующих препаратов (108 больных — оргаметрил 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/мл со 2-го дня менструального цикла через 28 дней в течение 6 месяцев), антиагрегантов, корректоров липидного обмена, иммуномодуляторов и 100 больных получали только электроимпульсную терапию в индивидуально дозированном режиме 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 и с частотой их следования от 540 Гц до 4,5 к Гц и модулированием сигнала путем изменения соотношения времени воздействия к паузе в пределах 1:1-1:5.

В первом менструальном цикле проводили 15-20 сеансов и 7-10 сеансов - во 2-ом цикле. Длительность одного сеанса 25-40 мин. Продолжительность 1 сеанса и их количество на курс лечения определялся достижением положительной динамики в биологически активных зонах (3 дорожки позвоночника, 6 точек на лице - места выхода тройничного нерва, надлобковая область, передняя и внутренняя поверхность правого бедра, задняя и наружная поверхность левой голени, большие половые губы, тыл обеих стоп).

168 больных с ВЭ также были разделены на 2 подгруппы: у 84 больных применялась комплексная терапия с использованием гормонмодулирующих препаратов (30 больных получали оргаметрил, 24 - данол, 30 - диферелин) в сочетании с антиагрегантами, корректорами липидного обмена, иммуномодуляторами по той же схеме, что и больные с НГЭ; у 84 больных с ВЭ в комплексную терапию была включена светотерапия с помощью аппарата Биоптрон (Швейцария) с использованием полихроматического линейно-поляризованного некогерентного света с длиной волны от 400 нм до 2000 нм. Светотерапию проводили в первом цикле приема гормональных препаратов ежедневно по 30 мин. в течение 20 дней: по 6 мин. в зоны проекции матки, придатков; проекции нервных корешков, формирующих пояснично-крестцовое сплетение, проекции солнечного сплетения.

Под нашим наблюдением находились 180 беременных, ранее пролеченных по поводу ГЭ (после гормональной терапии - 83, после ее сочетания со светотерапией - 29, после СКЭНАР-терапии - 68), которые были разделены на 3 группы в зависимости от наличия у них различных комбинаций эмбриотоксических АТ: АТ к КЛ - 95 беременных, АТ к КЛ и ДНК - 44 беременных, АТ к КЛ, ДНК, ХГЧ - 41 беременная. В контрольной группе (50 беременных) данных антител выявлено не было.

В каждой группе были выделены по 2 подгруппы, где в I подгруппе (53 беременных с наличием АТ к КЛ - 28, АТ к КЛ и ДНК - 13, АТ к КЛ, ДНК, ХГЧ - 12) получали с ранних сроков традиционные методы лечения невынашивания беременности (спазмо- и токолитики, метаболическую терапию), а во 2-ой подгруппе (127 беременных с наличием АТ к КЛ - 67, АТ к КЛ и ДНК - 31, АТ к КЛ, ДНК, ХГЧ - 29) - в сочетании с гестагенами, антиагрегантами и антикоагулянтами в зависимости от показателей коагулограммы.

Функция фетоплацентарного комплекса у 50 беременных, пролеченных по поводу ГЭ и у 30 беременных контрольной группы, оценивалась по содержанию в периферической крови эстриола в сроки 20-24, 30-33 нед. плацентарного лактогена в сроки 20-24, 30-33 нед., прогестерона в сроки 5-8, 20-24, 30-33 нед. радиоиммунологическим методом. Кортизол определяли в смешанной пуповинной крови у 50 новорожденных основной группы и у 20 контрольной группы, взятой во время родов через естественные родовые пути.

Состояние ФПК оценивалось с помощью ультразвукового исследования на аппарате Siemens (Германия) с частотой датчика 3,5 МГц в динамике. В сроке 5-8 нед. и 10-12 нед. проводили измерение копчико-теменного размера по общепринятой методике, а также оценивали воротниковое пространство как маркер хромосомных нарушений. В 20-24 и 30-33 нед. беременности регистрировались фотометрические показатели: БПР, ДБ, ОЖ. Показатели сравнивались с нормативными значениями для данного срока беременности. При ультразвуковой плацентометрии определяли локализацию, толщину, степень зрелости плаценты по Р. Grannum. Допплерометрическое исследование кровотока в системе мать-плацента-плод проведено также у всех беременных, пролеченных по поводу ГЭ и контрольной группы в сроки 5-8, 20-24, 30-33 нед.

Изучали КСК в обеих маточных артериях, артериях пуповины, аорте плода, внутренней сонной артерии с проведением анализа СДО и ИР по общепринятой методике.

В сыворотке крови в динамике определялись провоспалительные цитокины IL-1 β и TNF- α , титры специфических противомикробных антител классов IgG и М к хламидиям, уреоплазме, микоплазме, герпесу 1 и 2 типов, ЦМВ, а также уровни эмбриотоксических АТ к КЛ, ДНК, ХГЧ. У новорожденных методом ПЦР исследовали слезную жидкость и слюну на наличие внутриклеточных микроорганизмов и вирусов.

При изучении системы гемостаза (5-8, 20-24, 30-33 нед.) у беременных использовались те же методики, что и у больных с ГЭ до беременности.

Морфологическое исследование плаценты, пуповины проведено у 50 беременных, пролеченных по поводу ГЭ и у 20 - контрольной группы, родоразрешенных через естественные родовые пути. Кусочки плаценты вырезались через все слои в макроскопически неизменной и измененной зоне органа из центра и периферии. Материал фиксировали в 10% нейтральном формалине с последующей заливкой в парафин. Срезы толщиной 7-10 мкм окрашивали гематоксилином и эозином, а также на коллаген - по Ван-Гизону.

Полученные результаты статистически обрабатывались с помощью программного продукта «Microsoft Excel» с использованием программ из пакета «MEDST», 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; ВЭ I степени - у 16 (9,5%), II степени - у 32 (19%) и III степени - у 120 (71,5%).

Ведущими жалобами у больных с НГЭ и ВЭ были альгодисменорея (70,8% и 82,7% соответственно) и диспареуния (41,9% и 42,2% соответственно).

Было установлено, что болевой индекс (степень выраженности альгодисменореи и диспареунии) у больных с НГЭ не свидетельствует о степени распространения заболевания, в то время как при ВЭ отражает тяжесть заболевания и наиболее выражен при диффузном поражении матки.

Отмечена возможность бессимптомного течения ГЭ: среди больных с НГЭ в 9,5% случаев - при I степени - у 9,8%; II степени - у 10,6%; III степени - у 6,8%); среди больных с ВЭ - в 1,1% случаев и только при I степени распространения - у 12,5% пациенток.

У больных с НГЭ частота первичного бесплодия значительно превалировала над вторичным (80,9% и 19,1% соответственно), а у больных с ВЭ, наоборот, чаще наблюдалось вторичное бесплодие по сравнению с первичным (81,6% и 18,4% соответственно). Нам не удалось установить зависимости между первичным и вторичным бесплодием и степенью распространения ГЭ.

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 ГЭ имели в анамнезе 1 роды (72,8%), от 1 до 2-х аборт (61,2%), причем у 25% больных наблюдалось осложненное течение послеродового и послеабортного периода. У 23% 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 нормально расположенной плаценты.

По поводу «хронического сальпингоофорита» 240 (71,4%) больных с ГЭ 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%) пациенток. Кроме того, для восстановления фертильности 80 (23,8%) больных с НГЭ прошли индукцию овуляции кломифеном в течение 3-х 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.

Трудности по преодолению бесплодия у больных с ГЭ с помощью различных методов лечения и современных технологий явилось толчком для более детального изучения особенностей репродуктивной функции у данного контингента женщин и причин, вызывающих ее нарушение.

Тесты функциональной диагностики показали, что при НГЭ ректальная температура была двухфазной в 95% случаев с подъемом температуры во II фазу не менее чем на 0,3-0,4°C. При ВЭ двухфазная температура установлена у 85% больных.

Гиперпластические процессы эндометрия выявлены у 15% больных с НГЭ и у 32,7% больных с ВЭ, причем практически с одинаковой частотой при всех степенях распространения заболевания (при НГЭ: при I степени - у 31%; при II степени - у 32,2%; при III степени - у 37,9%) пациенток. В наших исследованиях наличие гиперпластических процессов при ВЭ в 2 раза больше по сравнению с НГЭ согласуются с данными А.Н. Стрижакова (1995), который придает самостоятельное значение в патогенезе ВЭ рецидивирующей гиперплазии базального слоя эндометрия как начальной стадии развития заболевания, которая инициирует гиперпластические изменения в других тканях матки. По нашим данным, сочетание ВЭ с миомой матки встречалось у 70% больных и не зависело от степени распространения заболевания. Высокая частота гиперпластических процессов эндометрия при наличии миомы матки у больных с ВЭ оправдывает назначение гормональной терапии при всех степенях распространения заболевания.

При изучении секреции ЛГ, ФСГ, пролактина, эстрадиола, прогестерона, тестостерона в сыворотке крови на 5-6, 12-14, 22-24-й день менструального цикла у больных с ГЭ нами не обнаружено достоверных отклонений в их содержании по фазам менструального цикла в сравнении с контрольной группой.

Имело место некоторое отклонение базальных уровней ЛГ и ФСГ в сторону повышения при НГЭ в 1,2 раза и в сторону снижения при ВЭ в 1,2-1,5 раза при сохранении соотношения ЛГ/ФСГ (НГЭ - $1,6 \pm 0,42$; $p > 0,05$; ВЭ - $1,4 \pm 0,24$; $p > 0,05$), а также изменение их перiovуляторных пиков. Так, при НГЭ выявлено снижение пика ЛГ при сохраненном пике ФСГ с уменьшением ЛГ/ФСГ до $1,83 \pm 0,54$; $p > 0,05$; при ВЭ - наоборот, наблюдается повышение пика ЛГ в 1,4 раза и снижение пика ФСГ в 1,3 раза, что сказывается на повышении соотношения ЛГ/ФСГ до $3,6 \pm 1,21$; $p > 0,05$.

Как при НГЭ, так и при ВЭ наблюдается относительная гиперэстрогемия (эстрадиол повышен в 1,2 и 1,4 раза соответственно). Базальные значения пролактина, прогестерона, тестостерона не отличались от контрольной группы.

В перiovуляторный период обнаружено снижение секреции эстрадиола в 1,3 раза при НГЭ и в 1,4 раза при ВЭ с одновременным повышением уровня пролактина в крови в 1,19 раза при НГЭ и в 1,2 раза при ВЭ.

В фазу расцвета желтого тела на 22-24-й день менструального цикла концентрация прогестерона оказалась сниженной в 1,2 раза у больных с НГЭ и в 1,5 раза у пациенток с ВЭ.

По нашему мнению, ГЭ протекает на фоне функционального дисбаланса в гипоталамико-гипофизарно-яичниковой системе с изменением нормального ритма секреции и содержания в крови гонадотропных и стероидных гормонов. Ведущая роль принадлежит нарушению гонадотропной активности гипофиза, что проявляется в отклонении как базальных уровней, так и перiovуляторных пиков ЛГ и ФСГ, что, в свою очередь, приводит к нарушению синтеза половых стероидных гормонов. Гормональные изменения наиболее выражены у больных с ВЭ, чем с НГЭ, что также оправдывает гормональную коррекцию при ВЭ.

Однако, несмотря на наличие отклонений в секреции гормонов, у большинства пациенток с ГЭ сохраняется двухфазный менструальный цикл, с преимущественно неполноценной 2-ой фазой цикла.

Подтверждением тому служат данные ЛС, произведенной на 3-4-ый день от подъема ректальной температуры, где признаки произошедшей овуляции выявлены у 90% больных. Полученные данные частично согласуются с данными Л.В. Адамян (1998).

По-видимому, дисбаланс гонадотропных гормонов при ГЭ является не единственной причиной его развития.

В ходе исследования было установлено, что при ГЭ имеет место снижение Т-клеточного звена иммунитета, в большей степени СД3 (зрелые Т-клетки), СД4 (Т-хелперы/индукторы), СД8 (Т-супрессоры/цитотоксические клетки), соотношения СД4/СД8 и активация В-клеточного звена иммунитета с повышением продукции антителообразования за счет IgM и IgG с одновременным снижением IgA в сыворотке крови по сравнению с перитонеальной жидкостью.

Полученные данные о состоянии клеточного иммунитета частично согласуются с мнением Н.И. Волкова (1999), который установил, что характерными изменениями в локальном иммунитете у больных с НГЭ являются снижение СД4, соотношения СД4/СД8 и НБА-ВК (активированных Т-клеток), а на системном уровне количество, характер распределения и функциональная активность иммунокомпетентных клеток не имеет существенных отличий от здоровых женщин.

В то же время, полученные нами данные об активации В-клеточного звена иммунитета соответствуют исследованиям Л.Я. Супрун (1987), которая установила существенное нарастание уровня IgG, тенденцию к увеличению IgM, с одновременным снижением IgA. Является общеизвестным фактом, что повышение уровня IgG свидетельствует о патологической активации поликлональных В-клеток и является классическим признаком аутоиммунного заболевания (Л.Е. Радецкая 1988; S. Fernander-Shaw 1993, S. Martinzer-Roman 1997).

В работах А.Б. Полетаева (1997) было ранее показано, что на репродуктивную функцию большое влияние оказывают естественные антитела класса G к белкам ОБМ, S100, АСВР 14/18, МР 65, постоянно присутствующие в организме здоровой женщины в узком диапазоне и участвующие в регуляции процессов эмбриогенеза, что позволяет их назвать эмбриотропными антителами.

В литературе нет данных о содержании эмбриотропных АТ у больных с ГЭ и их влиянии на репродуктивную функцию.

Поэтому, у всех обследованных нами больных с ГЭ и в контрольной группе в сыворотке крови определяли уровни эмбриотропных антител с помощью ЭЛИ-П-теста. В ходе исследования установлено, что по показателям ЭЛИ-П-теста все женщины контрольной группы относились к нормореактивным, а больные с ГЭ - к гипер- и гипореактивным состояниям. При нормореактивном состоянии интенсивность реакции эмбриотропных антител со всеми антигенами тест-системы не выходила за пределы 5-40 усл. ед. При интенсивности реакций от 41 усл. ед. и более женщин относили к группе гиперреактивных; при интенсивности реакций 4 усл. ед. и менее - женщин относили к группе гипореактивных.

По состоянию иммунореактивности больные с НГЭ и ВЭ были разделены на 3 подгруппы каждая.

Больные с НГЭ распределялись следующим образом:

группа А - 97 (29%) больных имели гиперреактивное состояние (с отклонением всех антигенов тест-системы в сторону повышения до 50% от нормативных показателей контрольной группы);

группа В - 156 (46%) больных с наличием гипореактивного состояния (с отклонением всех антигенов тест-системы в сторону снижения до 50% от нормативных показателей контрольной группы);

группа С - 83 (25%) больных имели также гипореактивное состояние, но со снижением всех антигенов свыше 50% от нормативных показателей контрольной группы.

Больные с ВЭ также разделены на 3 подгруппы: группа А1 - 30 (18%) больных относились к гиперреактивным состояниям, с отклонением всех антигенов тест-системы в сторону повышения до 50% от нормативных показателей контрольной группы;

Группа В1 - 36 (21%) больных с гипореактивными реакциями, где наблюдалось снижение всех антигенов тест-системы до 50% от нормативных показателей контрольной группы;

Группа С1 - 102 (61%) больных имели также гипореактивное состояние, но со снижением всех антигенов тест-системы свыше 50% от показателей контрольной группы.

В ходе исследования было установлено, что у больных с НГЭ состояние иммунореактивности зависит от длительности заболевания и не зависит от степени его распространения. А у больных с ВЭ иммунореактивность определяется как длительностью заболевания, так и степенью распространения патологического процесса.

Так, при длительности заболевания от 1 до 3-х лет при НГЭ и ВЭ преобладала группа А и А1 (87,8% и 84,3% соответственно), от 4-х до 6 лет - В и В1 (75,4% и 61,7%), от 7 до 10 лет - С и С1 (62,7% и 89,2%). У больных с ВЭ при I степени чаще встречалась группа А1 (87,5%), при II степени - В1 (77,7%), при III степени - С1 (72,5%).

По литературным данным на отклонения уровней эмбриотропных антител влияют инфекционные агенты, аутоиммунные механизмы и генетические факторы (А.Б. Полетаев, С.Г. Морозов 2001).

У больных с НГЭ и ВЭ выявлена высокая заболеваемость инфекционного генеза, особенно в пубертатном возрасте с формированием в последующем хронических очагов инфекции (хронический тонзиллит - 68% и 71% соответственно; хронический гастродуоденит - 23% и 31%; язва желудка и 12-перстной кишки - 8% и 25%). Также следует отметить в обеих группах высокий инфекционный индекс: при НГЭ - 3,1; при ВЭ - 3,8; а в контрольной группе - только 2,1. Кроме того, имеет место и высокая общесоматическая заболеваемость как при НГЭ, так и ВЭ (НЦД по гипо- и гипертоническому типу - 36% и 38%; эутиреоидный зоб II степени тяжести - 31% и 35%), что свидетельствует о снижении общей сопротивляемости организма и о взаимном отягощении патологических процессов.

По данным Э.К. Айламазяна и С.А. Селькова (1997), для больных с НГЭ характерна высокая частота рецидивирующей герпетической инфекции (в 3,5 раза чаще, чем в контрольной группе), а исследования М.М. Дамирова (1994) показали, что у больных с ВЭ в 54% наблюдений имеют место хронические воспалительные заболевания гениталий с преобладанием условно-патогенной микрофлоры.

В наших исследованиях, несмотря на то, что 71,4% больных с ГЭ ранее получали противовоспалительную терапию, также обнаружена высокая распространенность внутриклеточных микроорганизмов в следующем соотношении при НГЭ и ВЭ - уреоплазма (46,7% и 52,9% соответственно), микоплазма (48,8% и 50,5%), хламидии - (14,8% и 9,5%), вирус простого герпеса (67,2% и 47,6%), ЦМВ (20,8% и 14,8%).

Обращает на себя внимание тот факт, что имеет место длительное носительство условно-патогенной флоры и персистенция вирусной инфекции, т.к. при проведении ИФА сыворотки крови к соответствующему возбудителю IgM во всех случаях отсутствовали, а IgG были достоверно повышены, в сравнении с нормой, при НГЭ в 3-4 раза, при ВЭ - в 1,5-2 раза, что свидетельствует о напряжении гуморального иммунитета. В связи с этим фактом, специфическая антибактериальная и противовирусная терапия не целесообразна, а в комплексную терапию следует включать иммунокорректоры.

Во всех случаях заболевания ГЭ нами выявлены эмбриотоксические антитела к КЛ, ДНК, ХГЧ,

которые оказывают повреждающие воздействия на эмбриогенез (Г.Л. Громыко 1997; Л.Н. Хахалин 1997; Г.М. Гениевская, А.Д. Макацария 2000). По мнению В.М. Сидельниковой (2002), эмбриотоксические антитела чаще имеют бактериальную и вирусную природу происхождения и в общей популяции встречаются у 5-10% женщин фертильного возраста.

Нами установлено, что состояние иммунореактивности определяет степень отклонений в продукции IgM и M к КЛ, ДНК, ХГЧ. Так, в группах А и А1 титры АТ к IgG и IgM составляют 1,5-2,5 ЕД, в группах В и В1 - 2,7 - 3,5 ЕД, в группах С и С1 - 3,7 - 4,2 ЕД. В контрольной группе данных АТ обнаружено не было.

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

При изучении содержания ВНСММ на гликокаликсе эритроцитов, в плазме крови, моче у больных с ГЭ нами впервые выявлена закономерность их накопления в зависимости от степени распространения заболевания. При I степени ВЭ наблюдается достоверное увеличение ВНСММ ($p < 0,05$) только на гликокаликсе эритроцитов в отличие от контрольной группы. При прогрессировании заболевания происходит достоверное повышение ВНСММ как в плазме крови, так и в моче без значительного возрастания их на гликокаликсе эритроцитов. Наибольшие показатели ВНСММ обнаружены при III степени ВЭ.

У больных с НГЭ характер накопления ВНСММ аналогичен больным с ВЭ. При I степени распространения НГЭ установлено достоверное увеличение ВНСММ ($p < 0,05$) только на эритроцитах с последующим возрастанием их как в плазме крови, так и в моче при утяжелении заболевания на фоне незначительного повышения ВНСММ на эритроцитах.

Несмотря на однонаправленность изменений ВНСММ у больных с ВЭ и НГЭ, степень накопления их наиболее выражена у больных с ВЭ.

Так, при I степени ВЭ прирост ВНСММ в отличие от НГЭ составил на эритроцитах - 15%, в плазме крови - 10%, в моче - 8%; при II степени - на эритроцитах - 7%, в плазме крови - 13%, в моче - 10%; при III степени - на эритроцитах - 2%, в плазме крови - 15%, в моче - 16%.

Полученные данные свидетельствуют, что компенсированная I фаза эндогенной интоксикации наблюдается только при начальных степенях ГЭ, в то время как распространенные формы характеризуются II и III фазами интоксикации.

При изучении характера спектрограмм у больных с ГЭ в диапазоне длин волн от 238 до 306 нм нами выявлено, что отличительными признаками больных с ГЭ являются появление максимальных значений экстинций в плазме крови при длинах волн 238 и 242 нм, что позволяет определить их в качестве диагностического критерия данного заболевания.

Выявленные дефекты в системе детоксикации приводят к накоплению веществ катаболического происхождения и нарушению метаболических процессов в организме больных с ГЭ.

Метаболические сдвиги при данной патологии проявляются также отклонениями свободнорадикальной и общей антиоксидантной активности на системном уровне. Больные с НГЭ и ВЭ имеют однонаправленный характер изменений: повышение свободнорадикальной активности и снижение общей антиоксидантной активности прямопропорционально группе иммунореактивности. Достоверное отклонение вышеперечисленных показателей наблюдается в подгруппах с гипореактивным состоянием (В, В1, С и С1), в то время как при гиперреактивных реакциях они компенсированы: при НГЭ и ВЭ Углах повышена только на 11% и 14%, S- снижена на 5% и 8% соответственно.

Наши исследования показали, что длительная персистенция условно-патогенной и вирусной инфекции на фоне метаболических изменений способствует накоплению провоспалительных цитокинов [ИЛ-1 β и TNF- α], которые повышены при всех подгруппах иммунореактивности как у больных с НГЭ, так и ВЭ, но достоверно значимые различия получены в подгруппах С и С1. По-видимому, провоспалительные цитокины стимулируют выработку эмбриотоксических АТ. Полученные данные согласуются с работами С.Ф. Торубарова (2000), который выявил значительное повышение провоспалительных цитокинов на локальном уровне при НГЭ, где ИЛ-1 β был повышен в 86 раз, а TNF- α - в 20 раз, что свидетельствует о важной роли воспалительного компонента в патогенезе эндометриоза.

Как известно, эмбриотоксические АТ активизируют сосудисто-тромбоцитарное и плазменное звенья гемостаза (А.Д. Макацария 2000; В.М. Сидельникова 2002).

При анализе показателей системы гемостаза при НГЭ и ВЭ имеется однонаправленный характер изменений в виде гиперагрегации тромбоцитов в ответ на индукторы прямопропорционально группе иммунореактивности с однонаправленной активацией плазменного звена гемостаза (гиперфибриногенемия, появление маркеров хронического ДВС-синдрома - РКФМ и ПДФ) только в подгруппах С и С1.

Как показали наши исследования, изменение коагулирующих свойств крови, а также отрицательное воздействие эмбриотоксических АТ на сосудистую стенку приводят к гемодинамическим нарушениям в органах малого таза. Так, при анализе показателей ИСС в маточных артериях на 22-24-ый день менструального цикла в зависимости от группы иммунореактивности выявлена прямопропорциональная зависимость в сторону их повышения: при НГЭ - в подгруппе А - на 5-8%, В - на 9-12%, С - на 14-18%; при ВЭ - в подгруппе А1 - на 9-10%, В1 - 11-16%, С1 - 12-18%.

Декомпенсированные значения ИСС установлены только у больных с III степенью ВЭ в 30% случаев.

Таким образом, проведенные нами исследования показали, что ГЭ относится к полисистемному заболеванию аутоиммунной природы. Предрасполагающим фактором к его развитию следует отнести нарушение системы детоксикации организма, когда персистирующая условно-патогенная и вирусная инфекция способствует накоплению эмбриотоксических антител и провоспалительных цитокинов, нарушают основные параметры гомеостаза: коагулирующие свойства крови, гемодинамику органов малого таза, свободнорадикальную и общую антиоксидантную активность, иммунный статус.

Длительность патологического процесса определяет степень отклонений в продукции эмбриотропных антител от их первоначального увеличения (гиперреактивное состояние) до их снижения (гипореактивные реакции). Наименьшие отклонения основных параметров гомеостаза имеют больные с гиперреактивным состоянием, что позволяет отнести их к наиболее перспективным по преодолению бесплодия. Пограничное положение занимают пациентки с гипореактивными реакциями с отклонением антигенов тест-системы в сторону снижения до 50%. И самую неперспективную группу с выраженными изменениями основных параметров гомеостаза составляют больные с гипореактивными реакциями при отклонении всех антигенов тест-системы свыше 50%.

В связи с вышесказанным необходима ранняя диагностика генитального эндометриоза, так как от состояния иммунореактивности зависит эффективность проводимой терапии.

У больных с НГЭ после курса гормонотерапии беременность наступила у 29,6% больных 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%), так 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).

У больных с НГЭ выявлена прямопропорциональная зависимость частоты наступления беременности от состояния иммунореактивности. Так, в группе А она составила 57,4% (после оргаметрила - 52,9%; данола - 60,8%, диферелина 63,6%), в группе В - 28,4% (после оргаметрила - 24,5%, данола - 32%, диферелина - 30%). В группе С беременность не наступила ни в одном случае.

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 1-го курса у 45% больных, после 2-ого курса - у 23% больных. Также выявлена зависимость восстановления фертильности от состояния иммунореактивности. Так, в группе А частота наступления беременности составила 90%, в группе В - 65,7%. В группе С беременность также не наступила ни в одном случае.

Рецидивы НГЭ наблюдались только после гормональной терапии в интервале от 1,5 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 от 1,5-3 года не было получено рецидивов заболевания.

При ВЭ частота наступления беременности в I группе составила 15,6% и зависела как от степени его распространения, так и от вида гормонального препарата.

Наилучшие результаты получены при использовании диферелина (до 20%) даже при III степени распространения.

Включение светотерапии в комплексное лечение больных с ВЭ способствовала увеличению фертильности в 1,5-2 раза при всех степенях распространения и видах гормональной терапии (от приема оргаметрила - с 10% до 23,3%; данола - с 16,6% до 41,6%, диферелина от 20% до 40%).

При ВЭ также установлена прямопропорциональная зависимость частоты наступления беременности от состояния иммунореактивности.

Так, в группе А1 фертильность восстанавливалась в 60% случаев (после оргаметрила - у 40%, данола - у 60%, диферелина у 80%) и в 2,5 раза реже в группе В1 - 22,2% (после оргаметрила - 16,6%; данола - 16,6%; диферелина - 33,3%).

В группе С1 беременность не наступила ни в одном случае.

Светотерапия позволила получить беременность в 1,5-2 раза чаще, именно в группах А1 и В1 (88,8% и 73,3% соответственно).

У больных с ВЭ рецидивы заболевания наблюдались у 33,3% больных: в I группе - у 55,9%, во II группе - у 10,7%. Было выполнено 56 оперативных вмешательств: 30 - в объеме простой экстирпации матки без придатков и 26-надвлагалищной ампутации матки без придатков. Частота послеоперационных осложнений в виде нагноения послеоперационной раны, перикюльита, параметрита во II подгруппе снизилась с 2,9% до 1,7%.

Кроме того, светотерапия позволила снизить выраженность побочных эффектов от приема гормональных препаратов в 1,5-2 раза.

Таким образом, состояние иммунореактивности у больных с ГЭ определяет эффективность как

гормональной терапии, так и при использовании новых медицинских технологий. Наилучшие результаты были получены в группе с гиперреактивными реакциями, что также диктует необходимость ранней диагностики заболевания.

Проведение на 2-ом этапе лечения у больных с НГЭ СКЭНАР-терапии, а у больных с ВЭ включение светотерапии в комплексное лечение позволяет повысить фертильность в 1,5-2 раза, снизить рецидивирование заболевания в 5 раз.

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

При НГЭ и гормональная, и СКЭНАР-терапия способствуют нормализации дисбаланса в гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системе прямопропорционально группе иммунореактивности. Так, при восстановлении менструального цикла после 6-ти месячного курса гормонотерапии наблюдается понижение ЛГ и ФСГ в подгруппе А на 6% и 12%, в подгруппе В - на 5% и 11%, в подгруппе С - на 4% и 9% соответственно и снижение эстрадиола в подгруппе А на 12%, В - на 7%, С - на 5%.

У пациенток, прошедших курс СКЭНАР-терапии, также выявлено снижение ЛГ, ФСГ и эстрадиола - в подгруппе А - на 10%, 15% и 14% соответственно, в подгруппе В - на 8%, 13%, 8%; в подгруппе С - на 4%, 9%, 5%.

У больных с ВЭ также наблюдается практически одинаковое повышение ЛГ и ФСГ и снижение эстрадиола как после гормональной терапии, так и при ее сочетании со светотерапией прямопропорционально группе иммунореактивности.

Так, в подгруппе А1 ЛГ и ФСГ увеличиваются на 12% и 10%, в подгруппе В1 - на 10% и 8%, в подгруппе С1 - на 7% и 5% соответственно. Уровень эстрадиола уменьшается в подгруппе А1 - на 12%, В1 - на 10%, С1 - на 8%.

Было установлено, что гормональная терапия, даже в сочетании с иммуномодуляторами, при НГЭ и ВЭ не оказывает существенного влияния на основные параметры как клеточного, так и гуморального иммунитета, а СКЭНАР-терапия у больных с НГЭ и светотерапия у пациенток с ВЭ способствует положительной динамике в состоянии клеточного и гуморального иммунитета. Так, в подгруппе А уровни СДЗ, СД4, СД8 возросли на 10%, 12% и 13% соответственно, в подгруппе В - на 7%, 9%, 10%, в подгруппе С - на 4%, 5%, 7%, а уровень СД19 снизился в подгруппе А - на 15%, в подгруппе В - на 10%, в подгруппе С - на 4,5%. У больных с ВЭ в подгруппе А1 показатели СДЗ, СД4, СД8 возросли на 9%, 11%, 12% соответственно, в подгруппе В1 - на 7%, 8%, 9%, в подгруппе С1 - на 2,5%, 3%, 7%, а уровень СД19 снизился в подгруппе А1 на 13%, В1 - на 8%, С1 - на 3%.

После СКЭНАР-терапии обнаружено повышение IgA в подгруппе А на 18%, В - на 15%, С - на 7% и снижение IgM и G - в подгруппе А - на 50% и 27%, В - на 20% и 15%, С - на 9% и 7%.

При ВЭ светотерапия привела к возрастанию IgA в подгруппе А1 - на 10%, В1 - на 8%, С1 - на 4% и снижению IgM и G в подгруппе А1 - на 40% и 24%, В1 - на 18% и 14%, С1 - на 6% и 4%.

Нами установлено, что СКЭНАР-терапия у больных с НГЭ и светотерапия у больных с ВЭ вызвали более существенное снижение провоспалительных цитокинов, чем гормональная терапия. Так, в подгруппе А уровни ИЛ-1 β и TNF- α после курса гормональной терапии имели лишь тенденцию к снижению на 10% и 8% соответственно, в то время как после СКЭНАР-терапии их уровни достоверно уменьшались на 22% и 27%. В подгруппе В также наблюдалось снижение значений ИЛ-1 β и TNF- α , но в меньшей степени: после гормональной терапии на 6% и 7%, после СКЭНАР-терапии - на 12% и 13% соответственно. Меньшие отклонения в сторону снижения обнаружены в подгруппе С - ИЛ-1 β и TNF- α после гормональной терапии уменьшались всего на 3% и 5%, после СКЭНАР-терапии - на 5% и 10% соответственно.

Аналогичный характер динамики провоспалительных цитокинов после гормональной терапии и при ее сочетании со светотерапией выявлен и у больных с ВЭ. Так, в подгруппе А1 после гормональной терапии уровни ИЛ-1 β и TNF- α уменьшились на 8% и 11%, после ее сочетания со светотерапией - на 18% и 20% соответственно.

В подгруппе В1 также наблюдалось их снижение: после гормональной терапии - на 6% и 8%, после сочетания со светотерапией - на 11% и 10% соответственно. Наименьшие отклонения в сторону падения уровней провоспалительных цитокинов обнаружено в подгруппе С1 - ИЛ-1 β и TNF- α уменьшались после гормональной терапии на 3% и 4%, после ее сочетания со светотерапией - на 5% и 8% соответственно. Мы установили также, что СКЭНАР-терапия у больных с НГЭ и светотерапия у больных с ВЭ в подгруппах А, В, А1, В1 в большей степени позволяют снизить титры эмбриотоксических АТ. Так, в подгруппах А и А1 титры эмбриотоксических АТ снижаются на 20%, в подгруппах В и В1 - на 14%, в подгруппах С и С1 - на 6%.

Гормональная терапия в меньшей степени влияет на значения эмбриотоксических АТ: в подгруппах А и А1 они снижаются на 10%, в подгруппах В и В1 - на 7%, в подгруппах С и С1 - на 3%.

Кроме того, по нашим наблюдениям, длительная гормональная терапия, даже с использованием антиагрегантов, способствует возрастанию АДФ-агрегации тромбоцитов и фибриногена прямопропорционально группе иммунореактивности без существенного изменения антитромбина III.

Напротив, СКЭНАР-терапия у больных с НГЭ позволяет достоверно снизить значения АДФ-агрегации тромбоцитов и фибриногена на 20% и 25% только в подгруппе А, в подгруппе В - уменьшить на 10% и 12%, в подгруппе С - на 3% и 5% соответственно.

Светотерапия в комплексном лечении больных с ВЭ также достоверно уменьшает значения фибриногена и АДФ-агрегацию тромбоцитов только в подгруппе А1 на 25% и 27%, в подгруппе В1 - на 8% и 10%, в подгруппе С1 - на 3% и 5% соответственно.

Мы установили, что снижение титров эмбриотоксических АТ и гемокоагулирующих свойств крови приводит к улучшению кровоснабжения матки прямопропорционально от вида лечения и состояния иммунореактивности.

Так, у больных с НГЭ в подгруппе А после гормональной терапии ИР в маточных артериях снижался на 3-5%, после СКЭНАР-терапии - на 5-8%, в подгруппе В - после гормональной терапии на 4-7%, после СКЭНАР-терапии на 9-10%, в подгруппе С - после гормональной терапии на 2-3%, после СКЭНАР-терапии - на 8-9% соответственно.

У больных с ВЭ в подгруппе А1 ИР в маточных артериях уменьшался после гормональной терапии на 4-5%, при сочетании со светотерапией - на 9-10%, в подгруппе В1 - после гормональной терапии - на 5-6%, при ее сочетании со светотерапией - на 8-10%, в подгруппе С1 - на 5-6% и 7-10% соответственно.

Кроме того, СКЭНАР-терапия и светотерапия в большей степени повышают общую антиоксидантную активность и снижают свободнорадикальную активность крови, чем гормонотерапия. Так, при НГЭ в подгруппе А Утах и S после гормональной терапии снижаются на 10% и 15%, в подгруппе В - на 7% и 9%, в подгруппе С - на 3% и 4% соответственно. У больных с ВЭ после гормональной терапии Утах и S уменьшается в подгруппе А1 - на 10% и 14%, в подгруппе В1 - на 8% и 9%, в подгруппе С1 - на 3% и 4% соответственно, при сочетании со светотерапией - в подгруппе А1 - на 17% и 19%, в подгруппе В1 - на 13% и 17%; в подгруппе С1 - на 8% и 9%.

Наши исследования показали, что изменение содержания эмбриотоксических АТ и провоспалительных цитокинов влияет на содержание эмбриотропных АТ, а также было установлено, что аномалии в их продукции не являются необратимыми. Так, у больных с ГЭ в подгруппе А гормональная терапия позволила снизить все антигены тест-системы у 50% больных на 25-30%, а СКЭНАР-терапия - у 90% больных на 30-40%. В подгруппе В гормональная терапия повысила все антигены тест-системы у 30% больных на 10-15%, СКЭНАР-терапия - у 60% больных на 15-20%. В подгруппе С гормональная терапия способствовала повышению всех антигенов тест-системы у 15% больных на 5-8%, СКЭНАР-терапия - у 30% больных на 10-14%.

Аналогичные изменения были получены и у больных с ВЭ. Так, в подгруппе А1 гормональная терапия позволила снизить все антигены тест-системы у 40% больных на 25-30%, при ее сочетании со светотерапией - у 50% больных на 35-49%, в подгруппе В1 гормональная терапия повысила все антигены тест-системы у 25% больных на 10-15%, при ее сочетании со светотерапией - у 40% больных на 15-20%. В подгруппе С1 гормональная терапия привела к повышению всех антигенов тест-системы у 10% больных на 6-8%, при ее сочетании со светотерапией - у 19% больных на 10-16%.

Таким образом, сравнение результатов лечения больных с НГЭ, применяемых на 2-ом этапе лечебных мероприятий, позволяет сделать вывод в пользу СКЭНАР-терапии, которая в комплексе оказывает оптимизирующее влияние на гипоталамо-гипофизарно-яичниковую систему, но в большей степени на клеточное и гуморальное звено иммунитета, гемодинамические показатели в органах малого таза, свободнорадикальную и общую антиоксидантную активность, выработку эмбриотоксических антител и провоспалительных цитокинов, что способствует нормализации гомеостатических показателей и приводит к значительному снижению рецидивов заболевания и повышению фертильности. При НГЭ, по нашему мнению, гормональная терапия показана только при гиперпластических процессах эндометрия.

Сочетание гормональной терапии со светотерапией у больных с ВЭ способствует более значительным сдвигам основных параметров гомеостаза, повышая фертильность и снижая рецидивы заболевания. Наилучшие результаты по восстановлению фертильности были достигнуты в подгруппах А и А1 при длительности заболевания до 3-х лет, где имеются наименее выраженные сдвиги основных параметров гомеостаза. Промежуточное состояние занимают больные в подгруппах В и В1 при длительности заболевания до 7 лет, где фертильность восстанавливается в 2 раза реже.

Наихудший прогноз наблюдается в группах С и С1 при длительности заболевания до 10 лет с самыми выраженными отклонениями в гомеостазе.

Эффективность проводимой терапии оценивается по динамике ЭЛИ-П-теста, который следует рассматривать как интегральный показатель функционирования репродуктивной системы. Для восстановления фертильности в подгруппах А и А1 все антигены тест-системы должны снизиться на 25-30%, а в подгруппах В и В1, наоборот, повыситься на 15-20%.

Следует учитывать тот факт, что при всех видах лечения генитального эндометриоза полной нормализации эмбриотоксических АТ, эмбриотропных АТ и провоспалительных цитокинов нет, о чем необходимо помнить во время гестационного процесса.

У беременных, ранее пролеченных по поводу ГЭ, гестационный процесс наиболее часто осложнялся угрожающим выкидышем в сроке 5-8 нед. (50,9%) и 20-24 нед. (30,1%), преждевременными родами в сроке 30-33 нед. (24,5%), поздним гестозом (49%), нарушением МПК (18,8%), хронической гипоксией плода

(41,5%), аномалиями родовой деятельности (57,1%), причем, частота данных осложнений в 2-3 раза чаще встречается в I подгруппе. Обращает на себя внимание длительное отсутствие клинического эффекта от традиционной медикаментозной коррекции (сроки госпитализации в I подгруппе - 21,3±4,2 дня, во II подгруппе - 14,5±2,3 дня, $p < 0,05$).

Также в I подгруппе имеются различия в течении гестационного процесса в зависимости от комбинации эмбриотоксических АТ. Наибольшие осложнения беременности встречаются при сочетании АТ к КЛ, ДНК и ХГЧ в виде угрожающего раннего выкидыша - 91,6%, угрожающего позднего выкидыша - 58,3%, позднего гестоза - 66,6%, преждевременного созревания плаценты - 58,3%, нарушения МПК - 33,3%, преждевременных родов - 41,6%.

Включение в комплексную терапию гестагенов, антиагрегантов при наличии АТ к КЛ и ДНК, антикоагулянтов - при наличии АТ к ХГЧ с ранних сроков беременности позволило значительно снизить осложнения гестационного процесса - в 2-3 раза. Так, угрожающий выкидыш в ранние сроки составил 18,1%, в сроке 20-24 нед. - 8,6%, поздний гестоз - 18,8%, преждевременные роды - 8,6%, нарушение МПК - 9,4%.

В ходе исследования нами выявлены основные патогенетические механизмы развития осложнений периода гестации у данного контингента женщин. Так, несмотря на проведение иммунокорректирующей терапии до периода гестации, у беременных, пролеченных по поводу ГЭ, во всех 3-х подгруппах (12%, 18% и 30% соответственно) была отмечена активация условно патогенной и вирусной инфекции в сроке 5-8 нед., 20-24 нед., 30-33 нед., что выражалось в увеличении титров к соответствующим возбудителям в 1,5-2 раза (уреаплазме, микоплазме, герпесу, ЦМВ). Одновременно выявлялась активация аутоиммунных процессов с увеличением титров IgM и IgG к ДНК, КЛ, ХГЧ в 1,2-2,2 раза. В критические сроки нами установлено повышение провоспалительных цитокинов в зависимости от комбинации эмбриотоксических АТ - в I подгруппе - ИЛ-1β и TNF-α были увеличены в 1,2-1,4 раза, во II подгруппе - в 1,5-1,7 раза, в III подгруппе - в 1,8-2 раза.

Повышение титров эмбриотоксических АТ, провоспалительных цитокинов отрицательно сказывалось и на параметрах системы гемостаза: при наличии АТ к КЛ и ДНК - активация тромбоцитарного звена, а при наличии АТ к ХГЧ - и плазменного звена гемостаза.

Гиперкоагуляция сопровождалась изменением гемодинамики в матке с ранних сроков беременности. СДО в сроке 5-8 нед. в маточных артериях увеличивалось в I, II и III подгруппах - на 10%, 15% и 25% соответственно. Также СДО возрастало и в сроки 20-24 нед. и 30-33 нед. на 10%, 12% и 25% соответственно. Во всех случаях нарушение МПК протекало по первому патогенетическому варианту, когда первоначально изменялся кровоток в обеих маточных артериях с последующим вовлечением в патологический процесс артерии пуповины и аорты плода.

Нами установлено, что активация аутоиммунных процессов отрицательно влияет на функцию желтого тела с ранних сроков беременности и гормонопродуцирующую функцию плаценты. Так, уровни прогестерона были снижены в I подгруппе - на 27%, во II подгруппе - на 33%, в III подгруппе - на 47%, что препятствует полноценной инвазии трофобласта в спиральные сосуды матки.

По-видимому, инвазия клеток трофобласта ограничивается только децидуальным участком спиральных артерий, в миометральном участке она отсутствует. В стенке сосудов остаются гладкомышечные волокна, которые воспринимают стимулы вазоактивных веществ, реагируя на них так же, как и другие сосуды - спазмом и дилатацией, следствием чего является нарушение капиллярного кровотока и микроциркуляции.

Мы установили, что у беременных, ранее пролеченных по поводу ГЭ, первоначально наблюдается особое напряжение ФПК в сроке 20-24 нед. с повышением уровня эстриола (в I подгруппе - на 40%, во II подгруппе - на 45%, в III подгруппе - на 22%), что свидетельствует о компенсированном состоянии метаболических процессов ФПК с последующей декомпенсацией их, особенно при наличии АТ к ХГЧ. Так, уровни эстриола в сроке 30-33 нед. снижены в I, II и III подгруппах - на 8%, 13% и 18% соответственно.

ПЛ раньше и в большей степени реагирует на метаболические сдвиги. Так, уже в сроке 20-24 нед. и 30-33 нед. выявлено его снижение в I, II и III подгруппах - на 19%, 25% и 45%.

Выявленные нами изменения основных параметров гомеостаза позволило своевременно с ранних сроков беременности во всех 3-х подгруппах при наличии АТ к ДНК и КЛ при обнаружении АТ к ХГЧ в традиционную сохраняющую терапию включить прогестерон, а также антиагреганты и антикоагулянты, а по показаниям назначить виферон. Эти мероприятия привели к значительному снижению титров эмбриотоксических АТ, провоспалительных цитокинов, улучшению параметров системы гемостаза, гемодинамики матки, гормонопродуцирующей функции плаценты.

В I подгруппе беременность закончилась самопроизвольными родами у 26 (49%) женщин, из них срочными у 13 (50%), преждевременными - у 13 (50%) и у 27 (51%) операцией кесарева сечения в сроке 36-39 нед.

Во II подгруппе беременность завершилась самопроизвольными родами у 78 (61,4%), из них - срочными у 58 (74,3%), преждевременными - у 20 (25,7%) и операцией кесарева сечения у 49 (38,6%).

Основными показаниями для операции кесарева сечения в наших наблюдениях были упорная слабость родовой деятельности, нарастание степени тяжести позднего гестоза, сочетание бесплодия с возрастом первородящей, несостоятельность зоны предыдущего разреза на матке.

У всех беременных при самостоятельных родах, как срочных, так и преждевременных, второй и третий периоды протекали без осложнений, благодаря тщательной профилактике вторичной слабости родовой деятельности и кровотечения в послеродовом и раннем послеродовом периоде.

В наших наблюдениях перинатальные потери отсутствовали. Достоверное снижение массы, роста и МРК наблюдалось только в подгруппе беременных с наличием АТ к ХГЧ, получавших традиционную терапию.

Также была отмечена высокая заболеваемость новорожденных с поражением ЦНС гипоксически-ишемического характера в I подгруппе (66%), но в большей степени от матерей с АТ к ХГЧ (75%). Именно у этих новорожденных (33,3%) при ГШР-диагностике слюны выявлены ВПГ и ЦМВ. При наличии АТ к КЛ и ДНК внутриутробного инфицирования новорожденных выявлено не было. Во II подгруппе частота поражений ЦНС сократилась до 22%, а при наличии АТ к ХГЧ до 27,5%.

В I подгруппе в асфиксии I-й степени тяжести родилось 16 (30,1%), III степени - 6 (11,3%), во II подгруппе I-й степени - 16 (12,5%), III степени - 3 (2,3%) новорожденных. Наихудшие исходы в отношении новорожденных получены в подгруппе при наличии АТ к ХГЧ, получавших традиционную терапию (50% и 25% соответственно).

Нами было отмечено также снижение адаптационных возможностей новорожденных в зависимости от сочетания эмбриотоксических АТ и вида получаемой терапии. Так, в I подгруппе уровни кортизола в смешанной пуповинной крови новорожденных были уменьшены при АТ к КЛ на 30% при наличии АТ к КЛ и ДНК на 33% и при наличии АТ к ХГЧ на 40% соответственно.

Во II подгруппе уровни кортизола повышались на 10%, 15% и 20%, но показателей контрольной группы не достигали.

Известно, что подтверждением патологического процесса в ФПК служат морфологические изменения в плаценте (О.Н. Аржанова 2002; Б.И. Глуховец 2002; А.П. Милованов 1999). При исследовании плацент нам удалось выявить особенности их морфологической структуры в зависимости от содержания эмбриотоксических АТ и вида получаемой терапии.

Так, в I подгруппе при наличии АТ к КЛ и ДНК наблюдалось некоторое повышение (на 8-12%) по сравнению с контрольной группой, как массы плаценты, так и ее среднего диаметра. Обращает на себя внимание увеличение ППК, т.е. при большей массе плаценты не наблюдалось повышения массы плода, что следует рассматривать как КПП плаценты. При наличии АТ к ХГЧ выявлено достоверное снижение как массы плаценты, так и среднего ее диаметра. Масса плодов в этой подгруппе находилась в прямой зависимости от веса плаценты. Во II подгруппе основные параметры плацент практически не отличались от контрольной группы.

Морфологическое исследование последов в I подгруппе с наличием АТ к КЛ и ДНК показало нарушение компенсаторно-приспособительных реакций, что выражалось в недостаточной или чрезмерной васкуляризации концевых ворсин, единичных некрозах стромы, в резком расширении и полнокровии межворсинчатого пространства, большим количестве синцитиальных узелков, единичных очагах фибриноидного некроза и кровоизлияний.

Более выраженные изменения в плаценте выявлены у беременных с наличием АТ к ХГЧ - массивное отложение фибриноида в области базальной пластины, коллагенизация стромы и бедность кровеносными сосудами створковых и концевых ворсин, сужение межворсинчатого пространства и неравномерное увеличение количества синцитиальных узелков с признаками дистрофии, увеличение количества очагов фибриноидного некроза, тромбоза, кровоизлияний в межворсинчатое пространство. КПП были слабо выражены как в центральных, так и в периферических отделах плаценты.

Только в I подгруппе в плодовых оболочках в 27% обнаружены инфильтраты из круглых клеток, а также клетки с кариорексисом, что может свидетельствовать об инфицировании их специфическим агентом (ЦМВ, ВПГ).

Во II подгруппе (при раннем назначении прогестерона, антиагрегантов и антикоагулянтов) морфологическая картина плаценты приближалась к контрольной группе и была представлена в центральных отделах большим количеством хорошо васкуляризованных терминальных ворсин, незначительным расширением • межворсинчатого пространства, единичными очагами фибриноидного некроза, незначительным количеством синцитиальных узелков. В периферических отделах плацент количество мелких терминальных ворсин и синцитиальных узелков было снижено. Это свидетельствует о преобладании КПП в центральных отделах плаценты по сравнению с периферическими.

Таким образом, беременные, ранее леченные по поводу ГЭ, входят в группу риска по осложненному течению гестационного процесса, а именно по невынашиванию и недонашиванию беременности, поздним гестозам, нарушению МПК, хронической гипоксии плода, аномалиям родовой деятельности. Установлены критические сроки гестационного процесса (5-8 нед.; 20-24 нед.; 30-33 нед.), которые связаны со снижением гормонопродуцирующей функции плаценты (уменьшение уровня прогестерона на 25-40%, эстриола на 8-18% и ПЛ на 19-45%) и активацией аутоиммунных процессов с нарушениями сосудисто-тромбоцитарного, а при наличии АТ к ХГЧ и плазменного звеньев гемостаза.

Раннее назначение гестагенов, антиагрегантов и антикоагулянтов в зависимости от комбинации эмбриотоксических антител способствует снижению частоты данных осложнений в 2-3 раза.

Выводы

1. ГЭ относится к полисистемному заболеванию аутоиммунной природы. Предрасполагающим фактором к его развитию следует отнести врожденное нарушение системы детоксикации организма, вследствие чего персистирующая условно-патогенная и вирусная инфекция способствует накоплению провоспалительных цитокинов и эмбриотоксических антител, которые нарушают основные параметры гомеостаза: коагулирующие свойства крови, гемодинамику органов малого таза, свободнорадикальную и общую антиоксидантную активность, иммунный статус.

2. Провоспалительные цитокины и эмбриотоксические антитела вызывают отклонения в продукции эмбриотропных антител, регулирующие процессы эмбриогенеза от их первоначального увеличения (гиперреактивное состояние) до их снижения (гипореактивные реакции). У больных с НГЭ состояние иммунореактивности зависит от длительности заболевания, но не зависит от степени его распространения, а у больных с ВЭ - как от длительности заболевания, так и от степени его распространения.

3. Гормональная терапия позволяет преодолеть бесплодие у 29,6% больных с НГЭ и у 15,6% с ВЭ. При НГЭ частота наступления беременности не зависит от группы гормонального препарата и степени распространения заболевания, а при ВЭ зависит как от группы гормонального препарата, так и от степени распространения заболевания. Эффективность гормональной терапии определяется состоянием иммунореактивности. При НГЭ и ВЭ наилучшие результаты получены в группе с гиперреактивными реакциями (57,4% и 60%). Менее выраженный эффект наблюдался в группе с гипореактивными реакциями с отклонениями всех антигенов тест-системы до 50% от показателей контрольной группы (28,4% и 22,2%). Стойкое отклонение всех антигенов тест-системы свыше 50% обуславливает отсутствие восстановления фертильности, рецидивы заболевания, непереносимость гормональной терапии.

4. СКЭНАР-терапия позволяет восстановить фертильность у больных с НГЭ до 68%, а светотерапия при сочетании с гормонотерапией у больных с ВЭ до 34,5% за счет снижения уровней провоспалительных цитокинов и эмбриотоксических антител, особенно в группе с гиперреактивными реакциями.

5. Беременные, ранее леченные по поводу ГЭ, входят в группу риска по осложненному течению гестационного процесса - невынашиванию и недонашиванию беременности, поздним гестозам, нарушению МПК, хронической гипоксии плода, аномалиям родовой деятельности. К критическим срокам гестационного процесса относятся 5-8 нед., 20-24 нед., 30-33 нед., которые связаны со снижением гормонопродуцирующей функции плаценты (снижение уровня эстриола на 8-18%, прогестерона на 25-40%, плацентарного лактогена на 19-45%) и активацией аутоиммунных процессов с нарушениями сосудисто-тромбоцитарного, а при наличии АТ к ХГЧ и плазменного звена гемостаза. Раннее назначение гестагенов, антиагрегантов и антикоагулянтов в зависимости от комбинации эмбриотоксических антител способствует снижению частоты осложнений в 2-3 раза.

Практические рекомендации.

1. При наличии альгодисменореи и диспареунии в сочетании с первичным и вторичным бесплодием необходима ранняя диагностика НГЭ с помощью лапароскопии и ВЭ с помощью гистероскопии. Лапароскопию следует выполнять на 3-4-ый день от подъема ректальной температуры для установления признаков произошедшей овуляции - наличия стигмы с одновременным хирургическим вмешательством в зависимости от степени распространения заболевания: вылушивание эндометриодных кист с коагуляцией ложа, рассечение спаек, коагуляция очагов эндометриоза. Гистероскопию рекомендуется производить на 5-6ой день от начала менструации с обязательным раздельным диагностическим выскабливанием цервикального канала и полости матки для исключения гиперпластического процесса эндометрия. В комплексное обследование больных с ВЭ должно входить также доплерометрическое исследование кровотока в сосудах матки. Изначальное нарушение кровотока в маточных артериях с отсутствием его диастолического компонента является прогностическим критерием неэффективности консервативной терапии и служит показанием к хирургическому лечению.

2. После установки диагноза ГЭ необходимо выявить состояние иммунореактивности по показателю ЭЛИ-II-теста с помощью ИФА для определения прогноза по восстановлению фертильности и выбора метода лечения. При отклонении всех антигенов тест-системы к белкам ОБМ, S100, АСВР 14/18, МР 65 в сторону повышения до 50% от нормативных показателей (от 5 до 40 усл. ед.) больных с ГЭ следует отнести к группе с гиперреактивным состоянием. При снижении антигенов тест-системы к выше названным белкам больных с ГЭ следует относить к группе с гипореактивным состоянием, но необходимо уточнить степень их снижения: до 50% или свыше 50%.

3. При гипер- и гипореактивном состоянии с отклонением всех антигенов тест системы до 50% гормональная терапия показана только при наличии гиперпластического процесса эндометрия у больных с НГЭ, а больным с ВЭ - во всех случаях заболевания. При отсутствии гиперпластического процесса эндометрия у больных с НГЭ методом выбора должна быть СКЭНАР-терапия от одного до трех курсов (на один курс назначается 15-20 сеансов в первом менструальном цикле и 7-10 сеансов - во втором цикле с длительностью одного сеанса 25-40 минут, продолжительность одного сеанса и их количество на курс определяется достижением положительной динамики в биологически активных зонах). У больных с ВЭ рекомендуется в первом цикле приема гормонального препарата использовать светотерапию с помощью

аппарата «Биоптрон» (Швейцария) по 30 минут в течение 20 дней: по 6 минут в зону проекции матки, придатков, проекции нервных корешков, формирующих пояснично-крестцовое сплетение, проекции солнечного сплетения. При гипореактивном состоянии с отклонением всех антигенов тест-системы свыше 50% целесообразно как можно раньше использовать вспомогательные репродуктивные технологии.

4. На протяжении беременности необходима плановая 4-х кратная госпитализация в стационар: сразу же после установления факта беременности, в сроке 20-24 нед., 30-33 нед. и за 2 недели до родов. С ранних сроков беременности определяется комбинация и титры эмбриотоксических АТ к КЛ, ДНК и ХГЧ, Ig M и Ig G к условно-патогенной флоре и вирусам простого герпеса и ЦМВ, провоспалительные цитокины, исследуется система гемостаза по коагулограмме, прогестерон в сыворотке крови, показатели гемодинамики в маточных артериях. По комбинации эмбриотоксических АТ формируются группы перинатального риска. К 1 группе относятся беременные с наличием АТ к КЛ (умеренная степень риска), ко 2 группе - беременные с АТ к КЛ и ДНК (степень риска средней степени), к 3 группе - беременные с АТ к КЛ, ДНК, ХГЧ (высокая степень риска). В первых двух группах назначается утрожестан по 1 свече во влагалище 2 раза в день в течение 10-14 дней и курантил по 1 таблетке 3 раза в день 10-14 дней. В 3 группе вместо курантила вводят фраксипарин по 0,3 п/к 1 раз в сутки 7 дней. Специфическая антибактериальная и противовирусная терапия проводится после завершения периода гестации (после 16 нед.) только при выявлении Ig M к соответствующему возбудителю. При возрастании титров Ig G к условно-патогенной флоре и вирусам в 3-4 раза и провоспалительных цитокинов в 3-4 раза показана иммунотерапия (виферон по 500 мг 1 раз в сутки в прямую кишку 10 дней). Эффективность проводимой терапии оценивают по снижению титров АТ к КЛ, ДНК, ХГЧ в 1,5-2 раза, Ig M и IgG к соответствующему возбудителю в 1,5-2 раза, уровня провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β и TNF в 1,5-2 раза, снижению С ДО в маточных артериях на 10-15% и повышению уровня прогестерона на 15-20% от исходного уровня. В последующем титры к АТ к КЛ, ДНК, ХГЧ определяют с интервалом в 2-3 нед.

5. При госпитализации в сроке 20-24 нед. и 30-33 нед. также необходимо оценить титры АТ к КЛ, ДНК, ХГЧ, титры Ig M и Ig G к условно-патогенной флоре и вирусным агентам, провоспалительные цитокины, показатели системы гемостаза, гемодинамику в маточных артериях, артерии пуповины, аорте плода и исследуется гормональная функция ФПК (эстриол, плацентарный лактоген). Антиагреганты и антикоагулянты в комплексной терапии назначаются при изменениях параметров гемостаза.

6. Целью дородовой госпитализации в сроке 38-39 нед. является подготовка к самостоятельным родам и проведение профилактики аномалий родовой деятельности, преждевременного и раннего излития околоплодных вод, гипоксии плода, кровотечений в последовом и раннем послеродовом периодах.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Качалина Т.С., Боровкова Л.В., Учайкина В.Д. Эхографические и эндоскопические сопоставления в диагностике внутреннего эндометриоза // *Материалы VI Международного конгресса «Эндоскопия в диагностике и лечении патологии матки»*, Москва, 1997.-Т. II. - С. 57-58.

2. Боровкова Л.В., Лайнгер Е.В. Комплексная ультразвуковая диагностика внутреннего эндометриоза // *Журнал «Ультразвуковая диагностика»*, 1997, № 4. С. 27-28.

3. Качалина Т.С., Боровкова Л.В., Новикова Н.Р., Панова Т.В. Применение препарата ферретаб комп в акушерско-гинекологической практике // *Журнал «Медицинское обозрение»*, 1998, № 2. С. 4-5.

4. Качалина Т.С., Боровкова Л.В., Зиновьева М.С., Учайкина В.Д. Диагностика и лечение внутреннего эндометриоза // *Материалы VII Международного конгресса «Лапароскопия и гистероскопия в диагностике и лечении гинекологических заболеваний»*, Москва, 1998. С. 115-116.

5. Боровкова Л.В., Учайкина В.Д. Ультразвуковая и гистероскопическая диагностика внутреннего эндометриоза // *Материалы V съезда Российской Ассоциации ультразвуковой диагностики в перинатологии и гинекологии и Российского семинара Международного общества ультразвуковой диагностики в акушерстве и гинекологии*, С.-Петербург, 1998. С. 67.

6. Боровкова Л.В. Светотерапия в ведении послеоперационного периода у гинекологических больных // В книге «Результаты использования и методики применения прибора Биоптрон в клинической практике российских врачей», Москва, 2000. С. 23-24.

7. Качалина Т.С., Боровкова Л.В., Учайкина В.Д., Китаева Е.В. Состояние гуморального иммунитета при наружном генитальном эндометриозе // *Материалы II Российского форума «Мать и дитя»*, Москва, 2000. С. 227-228.

8. Качалина Т.С., Боровкова Л.В., Пигаева Т.Г. Допплерометрические исследования кровотока в маточных артериях при диффузном аденомиозе // *Сборник трудов «Актуальные вопросы оперативной гинекологии и репродукции человека»*, Анапа, 2001. С. 289.

9. Качалина Т.С., Боровкова Л.В. Применение препарата оргаметрила для лечения внутреннего эндометриоза // *Материалы юбилейной научно-практической конференции «100 лет акушерско-гинекологической клинике им. проф. В.С. Груздева: итоги и перспективы»*, Казань, 2000. С. 194-196.

10. Качалина Т.С., Боровкова Л.В., Учайкина В.Д., Китаева Е.В. Состояние клеточного иммунитета при наружном генитальном эндометриозе // *Материалы III Российского форума «Мать и дитя»*, Москва, 2001. С. 363.

11. Боровкова Л.В., Учайкина В.Д., Сумина Т.В. Морфологические изменения эндометрия при внутреннем эндометриозе // *Сборник научных работ «Актуальные вопросы педиатрии, перинатологии и*

репродуктологии», Н. Новгород, 2002. С. 60.

12. Сумина Т.В., Боровкова Л.В. Диагностика маточных кровотечений дисгормональной природы по соскобам эндометрия // Нижегородский медицинский журнал, 2002, № 3. С. 108-114.

13. Качалина Т.С., Боровкова Л.В., Панова Т.В. Особенности течения беременности, родов и раннего послеродового периода у больных с генитальным эндометриозом // Ремедиум Приволжье, специальный выпуск: тезисы докладов на Всероссийском конгрессе «Медицина детям», Н. Новгород, 22-25 апреля 2003г. С. 137.

14. Borovkova L.V., Kholmogorova I.E., Umiarov R.V. The effectiveness of the electro-impulse therapy with the help of scenar device on patients with external genital endometriosis (EGE) // 10-th International conference SCENAR-therapy, 1-6 September 2003, Sunny Beach, Bulgaria. Website: www.bgscenar.org.

15. Боровкова Л.В., Щербаток Т.Г. Свободнорадикальная активность крови больных с генитальным эндометриозом // Материалы IV областного форума «Неделя женского здоровья», Нижний Новгород, 24-28 ноября 2003. - Н. Новгород, «Ремедиум», 2003. С. 14-15.

16. Боровкова Л.В. Эффективность электроимпульсной терапии с помощью аппарата СКЭНАР у больных с наружным генитальным эндометриозом // Материалы II научной сессии «Современное решение актуальных научных проблем в медицине», Н. Новгород, НГМА, 2003. С. 14- 18.

17. Качалина Т.С., Боровкова Л.В. Состояние гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы у больных с наружным и внутренним эндометриозом // Нижегородский медицинский журнал, 2004, № 1. С. 22-27.

18. Качалина Т.С., Зиновьева М.С., Боровкова Л.В., Зиновьев А.Н., Качалина О.В., Мотовилова Т.М. Генитальный эндометриоз: клиника, диагностика, лечение // Учебно-методическое пособие, НГМА, 2004, С. 32.

19. Боровкова Л.В. Способ лечения больных с внутренним эндометриозом // Приоритетная справка на изобретение № 24254 от 21.06.03г.

20. Качалина Т.С., Боровкова Л.В., Умяров Р.В. Способ лечения больных с наружным генитальным эндометриозом // Приоритетная справка на изобретение № 24255 от 21.06.2003г.

21. Боровкова Л.В. Отдаленные результаты гормональной терапии по преодолению бесплодия у больных с генитальным эндометриозом // Материалы III научной сессии «Современное решение актуальных научных проблем в медицине», НГМА, Н. Новгород, 2004. С. 13-18.

22. Панова Т.В., Боровкова Л.В. Современный подход к ведению пациенток с невынашиванием беременности после бесплодия // Материалы III научной сессии «Современное решение актуальных научных проблем в медицине», НГМА, Н. Новгород, 2004. С. 55-58.

23. Боровкова Л.В. Отдаленные результаты гормональной терапии по преодолению бесплодия у больных с генитальным эндометриозом // Сборник научных работ «Актуальные вопросы педиатрии, перинатологии и репродуктологии», Н. Новгород, 2004. С. 46-49.

24. Боровкова Л.В., Качалина Т.С., Панова Т.В., Сумина Т.В. Особенности клинического течения беременности, родов, состояния ФПК, морфологическая картина последа у женщин, пролеченных по поводу генитального эндометриоза // Вестник российской ассоциации акушеров-гинекологов, 2004, № 2. С. 13-20.

25. Качалина Т.С., Боровкова Л.В. Оценка клинической эффективности светотерапии в комплексном лечении больных с внутренним эндометриозом // Вестник российской ассоциации акушеров-гинекологов, 2004, № 2. С. 38-44.

26. Качалина Т.С., Панова Т.В., Боровкова Л.В., Сумина Т.В. Рациональное ведение беременности и родов у женщин с трубно-перитонеальным бесплодием // Нижегородский медицинский журнал, 2004, № 3. С. 40-46.

27. Боровкова Л.В., Качалина Т.С., Маянская И.В., Китаева Е.В. Влияние эмбриотропных аутоантител на параметры клеточного и гуморального иммунитета у больных с генитальным эндометриозом // Нижегородский медицинский журнал, 2004, № 4. С. 31-38.

28. Боровкова Л.В., Качалина Т.С., Пигаева Т.Г. Допплерометрическое исследование кровотока в артериях малого таза при генитальном эндометриозе // Нижегородский медицинский журнал, 2004, № 3. С. 22-28.

29. Боровкова Л.В., Качалина Т.С., Михеева Л.А., Учайкина В.Д. Состояние эндогенной интоксикации у больных с генитальным эндометриозом // Нижегородский медицинский журнал, 2004, № 2. С. 30-35.

30. Качалина Т.С., Панова Т.В., Боровкова Л.В., Сумина Т.В. Влияние инфекционного фактора на течение беременности, родов, состояние новорожденных у женщин с трубно-перитонеальным бесплодием в анамнезе // Нижегородский медицинский журнал, 2004, № 4. С. 41-46.

Подписано к печати 13.10.04. Формат 60x84^{1/16}.
Бумага писчая. Печать офсетная. Гарнитура «Тайме»
Усл. печ. 2. Тираж 100 экз. Заказ 198.

Полиграфический участок НГМД
603005, Н. Новгород, ул. Алексеевская, 1