

- Опубликовано в:** Рефлексотерапия №3, 2005. с. 58-60.
- Автор(ы):** Боровкова Л.В., Холмогорова И.Е., Учаикина В.Д., Китаева Е.В., Леонова Э.И., Терещенко С.В.  
Нижегородская государственная медицинская академия, областная клиническая больница им. Н.А. Семашко.
- Название статьи:** **Научное обоснование эффективности электроимпульсной терапии по преодолению бесплодия у больных с наружным генитальным эндометриозом**
- Ключевые слова:** **СКЭНАР, наружный генитальный эндометриоз, репродуктивная функция**
- Аннотация:** В статье представлены данные о преодолении первичного и вторичного бесплодия у 336 больных 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.

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

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 с 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 реакций 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.

Исследованиями последних десяти лет установлено [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 физиологическим сигналам. Этим параметрам соответствует биорегулируемая электроимпульсная терапия.

**Цель исследования:** выявить влияние электроимпульсной терапии и гормонотерапии на состояние клеточного и гуморального звена иммунитета, уровни провоспалительных цитокинов и эмбриотоксических антител у больных с наружным генитальным эндометриозом и определить их её эффективность по преодолению бесплодия.

## Материалы и методы исследования

Проведено комплексное клинико-лабораторное обследование 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-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-AFS) [4].

Для выявления состояния иммунного статуса у всех больных с НГЭ в сыворотке крови и перитонеальной жидкости исследовали субпопуляции Т-лимфоцитов (СД3 — зрелые Т-клетки, СД4 — Т-хелперы/индукторы, СД7 — общий пул Т-клеток, СД8 — Т-супрессоры/цитотоксические клетки, СД14 — моноциты/макрофаги, СД16 — естественные киллеры; DR — активированные Т-клетки, СД19 — В-лимфоциты) с помощью моноклональных 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.

В крови исследовались провоспалительные цитокины IL-1 $\beta$  и TNF- $\alpha$  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).

На первом этапе всем больным с НГЭ (336 больных) во время лапароскопии выполнялась эндоскопическая операция в зависимости от степени тяжести: вылушивание эндометриоидных 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 — оргоматрил 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/ в м 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 — во 2-ом цикле — 7—10 сеансов. 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

бедр, задняя и наружная поверхность левой голени, большие половые губы, тыл обеих стоп).

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.

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-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 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%) 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.

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

В ходе исследования было установлено, что при НГЭ имеет место снижение Т-клеточного звена иммунитета, в большей степени СД3 (зрелые Т-клетки) в 1,08-1,4 раза, СД4 (Т-хелперы/индукторы) в 1,1-1,4 раза, СД8 (Т-супрессоры/цитотоксические клетки) в 1,2-1,8 раза, 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.

Во всех случаях заболевания НГЭ нами выявлены эмбриотоксические антитела к КЛ, ДНК, ХГЧ в титрах 1,5—4,2 ЕД, которые оказывают повреждающие воздействия 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 эмбриотоксических 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 [ИЛ-1 $\beta$  и ТНФ- $\alpha$ ], 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 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).

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.

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 эндометриоидные 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.

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 СДЗ, СД4, СД8 возросли на 10%, 12% и 13% соответственно, а уровень СД19 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-1 $\beta$  и TNF- $\alpha$  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%.

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 2-ом этапе лечебных мероприятий, позволяет 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 значительному снижению рецидивов заболевания и повышению фертильности.

## Литература

1. Адамян Л.В. Бесплодие у больных с тяжелыми формами эн-дометриоза и тактика восстановительного лечения.// Диагностика и лечение бесплодного брака. — М., 1988.
2. Адамян Л. В., Кулаков В.И. Эндометриозы. Руководство для врачей., М., 1998, 317с.
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 КВ., Эпштейн О.И. Элементы информационной биологии и медицины. Монография ММГУЛ, 2000.
7. Ревенко А. Н. Место СКЭНАР-терапии как технологии в современной медицине.//СКЭНАР-терапия и СКЭНАР-экспертиза. Сборник статей. Выпуск 4. Таганрог, 1998.-С. 19-30.
8. Саркисов Д.С, Пальцев М.А., Хитрое Н.К Общая патология человека. — М, 1997.
9. Железное 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, obst-et. Gynaecol. - 1993.-7.- p.839-848.
12. Mettler L., Semm K. Phree-step-therapy of genital endometriosis.//In: Medical Management of Endometriosis, p. 233-47 (New York: Raven. 1986).