

На правах рукописи

ХОДОСОВА ТАТЬЯНА ГЕННАДЬЕВНА

**ОЗОНО-БАКТЕРИОФАГОТЕРАПИЯ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ
ХРОНИЧЕСКОГО ЭНДОМЕТРИТА У ЖЕНЩИН
РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА**

14.01.01 – акушерство и гинекология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Иваново – 2019 г.

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Гречканев Геннадий Олегович

Официальные оппоненты:

руководитель отдела трансфузиологии и экстракорпоральной гемокоррекции
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
доктор медицинских наук, профессор

Федорова Татьяна Анатольевна

профессор кафедры акушерства и гинекологии
с курсом репродуктивной медицины
ЧОУ ДПО «Академия медицинского образования имени Ф.И. Иноземцева»
доктор медицинских наук, доцент

Дикке Галина Борисовна

Ведущая организация: федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «___» _____ 2019г. в ___ часов на заседании диссертационного совета Д208.028.01 при федеральном государственном бюджетном учреждении «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 153045, г Иваново, ул. Победы, д. 20.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «Ив НИИ М и Д им. В.Н. Городкова» Минздрава России и на сайте: www.niimid.ru

Автореферат разослан «___» _____ 2019 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета,

доктор медицинских наук, доцент

Панова Ирина Александровна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы

Течение воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин имеет сегодня ряд отличительных признаков, среди которых склонность к хроническому, латентному течению, с вовлечением в патологический процесс различных параметров гомеостаза, включая антиоксидантную недостаточность, оксидативный стресс, иммунологические нарушения и др. [Зароченцева Н.В., 2013; Мальцева Л.И., 2015; Тапильская Н.И., 2016; Кузнецова И.В., 2016; Радзинский В.Е., 2017]. Среди неопухолевых патологических процессов эндометрия велико значение хронического эндометрита (ХЭ), своеобразного клинико-морфологического синдрома, при котором значение инфекционного фактора отходит на второй план, а выраженность альтерации слизистой матки определяет степень нарушений циклических преобразований эндометрия и его рецепции половых гормонов [Авраменко Н.В., 2015; Унанян А.Л., 2018; Katzorke N., 2016; Cicinelli E., 2016].

Наиболее часто ХЭ встречается в возрасте от 26 до 35 лет, т.е. в период реализации детородной функции у большинства женщин, что делает это заболевание чрезвычайно значимым с медико-социальной точки зрения [Сухих Г.Т., 2013; Манухин И.Б., 2017]. Именно ХЭ является одной из основных причин бесплодия, самопроизвольного прерывания беременности, неудачных попыток реализации вспомогательных репродуктивных технологий [Казачкова Э.А., 2015; Мальцева Л.И., 2015; Маринкин И.О., 2017].

Подходы к лечению хронического эндометрита формируются в течение уже нескольких десятилетий, однако до сих пор эта тема остается дискуссионной. В частности существуют противоречивые мнения о целесообразности антимикробной терапии, принципах выбора гормонального лечения, роли физиотерапевтических методик, не решен ключевой вопрос о восстановлении рецептивных свойств эндометрия, которые могут оставаться недостаточными, несмотря на позитивные изменения в морфологии эндометрия на фоне

лечения [Кливленд Г.О., 2015; Кулавский В.А., 2015; Каткова Н.Ю, 2016; Ковалева Ю.В., 2017].

Перспективным способом повышения эффективности лечения ХЭ является комбинирование терапевтических методик, способных потенцировать эффекты друг друга. Антимикробное действие озонотерапии хорошо известно, озон эффективен как в отношении как аэробов, так и анаэробов, он способен корригировать нарушенное кровообращение, снижать интенсивность липопероксидации, оказывать иммуномодулирующее действие [Бойко Е.Л., 2015; Федорова Т.А., 2017; Гречканев Г.О., 2018; Багдасарян Л.А., 2019]. Бактериофаги обладают высокой специфичностью и могут быть полезны в условиях резистентности микрофлоры к антибактериальным препаратам [Лазарева Е.Б., 2013; Захарова Ю.А., 2014; Додова Е.Г., 2015].

Степень разработанности темы

К настоящему времени возможность сочетанного использования медицинского озона и препаратов бактериофагов обоснована экспериментально (Мотовилова Т.М., 2016). Проведены исследования эффективности озонобактериофаготерапии в лечении хронических воспалительных заболеваний придатков матки (Никишов Н.Н., 2008), а также установлена ее роль в профилактике осложнений медицинского аборта у пациенток с неспецифическим вагинитом (Тюнина А.В., 2017). Изучение возможностей озонобактериофаготерапии в терапии хронического эндометрита не проводилось.

Цель исследования - повысить эффективность лечения хронического эндометрита путем использования озонобактериофаготерапии.

В соответствии с поставленной целью были сформулированы следующие **задачи**:

1. Установить изменения в показателях антиоксидантной системы и перекисного окисления липидов при совместном использовании медицинского озона и бактериофагов у пациенток с хроническим эндометритом

2. Выяснить характер воздействия озono-бактериофаготерапии на гемодинамику в бассейне маточных артерий у больных хроническим эндометритом
3. Установить морфофункциональные характеристики эндометрия и его рецепцию к половым гормонам у больных хроническим эндометритом на фоне озono-бактериофаготерапии
4. Сравнить динамику иммунологических показателей в процессе лечения данной патологии с использованием озono-бактериофаготерапии
5. Оценить клиническую эффективность использования озono-бактериофаготерапии в комплексном лечении хронического эндометрита

Научная новизна исследования:

Впервые установлено, что озono-бактериофаготерапия, используемая в лечении хронического эндометрита, увеличивает антиоксидантный потенциал организма, стимулирует активность ферментов супероксиддисмутазы и каталазы, что приводит к снижению интенсивности перекисного окисления липидов.

Показано, что озono-бактериофаготерапия, включенная в лечение пациенток с хроническим эндометритом, способствует улучшению кровообращения в бассейне маточных артерий, нормализации морфологической структуры эндометрия и его рецепции к половым гормонам, увеличению содержания CD3+, CD4+лимфоцитов, снижению CD8+лимфоцитов, ЦИК в крови, уменьшению уровня интерлейкина-6 в цервикальной слизи.

Установлено, что озono-бактериофаготерапия оказывает положительное воздействие на клиническую картину хронического эндометрита, способствуя уменьшению частоты гипоменструального синдрома и патологических выделений из влагалища, снижению частоты самопроизвольных выкидышей у больных с привычным невынашиванием и увеличению частоты наступления беременности у пациенток с бесплодием.

Оптимизирована тактика лечения больных хроническим эндометритом путем использованием озono-бактериофаготерапии.

Теоретическая и практическая значимость результатов исследования

В клинических условиях показано комплексное положительное воздействие озono-бактериофаготерапии на гомеостаз пациенток с хроническим эндометритом, что позволило повысить у них частоту наступления беременности и уменьшить частоту самопроизвольных выкидышей.

Гинекологической практике предложен метод лечения хронического эндометрита у женщин репродуктивного возраста с использованием озono-бактериофаготерапии.

Положения, выносимые на защиту

Использование озono-бактериофаготерапии в комплексном лечении хронического эндометрита способствует усилению антиоксидантной защиты организма, уменьшению интенсивности перекисного окисления липидов, коррекции ряда показателей иммунитета.

Применение озono-бактериофаготерапии положительно воздействует на кровообращение в бассейне маточных артерий, морфологическую картину эндометрия, его рецептивные свойства, способствует восстановлению репродуктивной функции пациенток с хроническим эндометритом.

Методология и методы исследования

Исследования выполнялись на базе ГАУ КО «Региональный перинатальный центр», г. Калининград.

Для выполнения поставленных в работе цели и задач было обследовано 130 пациенток с ХЭ, в возрасте от 24 до 42 лет (средний возраст $28,4 \pm 1,2$ лет, средняя продолжительность заболевания - $4,3 \pm 0,4$ года), при микробиологическом изучении флоры полости матки которых были обнаружены микробные ассоциации из 2-3-х микроорганизмов, представленных: *Staphylococcus* spp., *Enterococcus*, *E.coli*, *Streptococcus* spp., *Klebsiella*, *Peptostreptococcus*, *Clostridium* в количестве 10^3 - 10^4 КОЕ/мл.

На первом плане у пациенток фигурировали репродуктивные нарушения. В I группе привычное невынашивание беременности встретилось у 40

(57,2%) женщин, во II у 30 (50%) группы ($p>0,05$). Вторичное бесплодие отмечалось в I группе у 30 (42,8%), во II – у 30 (50%) больных ($p>0,05$). Скудные менструации, как ведущий симптом заболевания, был отмечен у 45 (64,3%) женщин I и 36 (60%) II группы. Следующим по частоте и со значительным отрывом был симптом патологических выделений из влагалища, на который указывали 13 (18,7%) пациенток I и 10 (16,7%) – II группы.

Наиболее типичными у обследованных пациенток были хронические инфекционно-воспалительные заболевания как соматические, так и гинекологические.

Все обследованные женщины были разделены на 2 группы в зависимости от проводимого лечения: в I группу вошли 70 пациенток, которым с их информированного согласия проводилась озono-бактериофаготерапия. У этих пациенток бактериологическое исследование выявило отсутствие чувствительности к антибиотикам, однако они были чувствительны к фагам.

I группа (70 пациенток) получала процедуры озонотерапии в виде внутриматочных орошений озонированным физиологическим раствором в количестве 400 мл (концентрация озона в озono-кислородной смеси - 5000 мкг/л). После окончания орошения в полость матки вводили 5 мл препарата комплексного пиобактериофага. Для предотвращения вытекания раствора и дополнительного антимикробного воздействия на слизистую влагалища в задний его свод на 3-4 часа устанавливали тампон, смоченный этим же препаратом. В те же дни проводили внутривенные капельные инфузии озонированного физиологического раствора, полученного при использовании насыщающей концентрации озона 1200 мкг/л озonoкислородной смеси. Данные процедуры сочетанной озонобактериофаготерапии осуществляли через день №7.

II группа пациенток получала комплексное лечение - на первом этапе использовались антибактериальные препараты в соответствии с чувствительностью к ним выявленных в полости матки микроорганизмов, как правило

назначалось сочетание офлоксацина (400 мг дважды в день в течение 14 дней) и метронидазола (500 мг дважды в день в течение 14 дней). Параллельно пациентки получали препарат лонгидаза 3000ЕД в/м 1 раз в 5 дней №10, свечи галавит 100мг по схеме: 1-й и 2-й день по 1св. х 2р., затем по 1 св. через день № 20.

Обследование пациенток проводили до начала лечения и через 2 месяца после его окончания, в целом, длительность наблюдения составляла 1-1,5 года в зависимости от реализации репродуктивных планов.

В работе использовалось оборудование морфологической, бактериологической, биохимической, иммунологической лабораторий.

Интенсивность перекисного окисления липидов определяли методом индуцированной хемилюминесценции сыворотки крови на биохемилюминиметре БХЛ-06 по показателям I_{max} , S , $tg2 \alpha$, также определяли в крови уровень диеновых конъюгатов, оснований Шиффа, активность супероксиддисмутазы и каталазы.

На 22-й день менструального цикла проводилась Pipelle-биопсия эндометрия для последующего гистологического и иммуногистохимического исследования биопсийного материала (определяли степень выраженности экспрессии эстрогеновых и прогестероновых рецепторов).

На 19-24 день цикла («окно имплантации») всем пациенткам проводилось УЗИ органов малого таза и доплерометрическое исследование гемодинамики сосудов бассейна маточной артерии -оценивались пульсационный индекс (PI), индекс резистентности (RI), систолодиастолическое соотношение (S/D).

Иммунологическое исследование включало изучение в крови CD3+, CD4+, CD8+ лимфоцитов, а также уровня ЦИК, в цервикальной слизи ИЛ-6.

В каждой клинической группе для оценки показателей составлялись вариационные ряды с последующей их обработкой программой Microsoft Excel 2010. При этом определялась средняя арифметическая выборки M , среднее квадратичное от-

клонение σ , ошибка репрезентативности $m=\sigma / n$, где n – число объектов при выборке. Оценка достоверности результатов проводилась с применением критерия Стьюдента. За достоверность различий изучаемых параметров принимали $p<0,05$.

Внедрение результатов в практику

Разработанный способ лечения прошел предрегистрационные испытания в ГАУ КО «Региональный перинатальный центр», г. Калининград.

Материалы диссертации используются в учебном процессе кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России.

Апробация работы

Основные результаты исследований по теме диссертации были доложены и обсуждены на областной научно-практической конференции «Актуальные вопросы акушерства и гинекологии», посвященной 80-летию Кировского областного клинического перинатального центра (Киров, 2017), Congresso Mondiale A.I.R.O. - Multipractice Sistem (Рим, 2018), XIX Международном медицинском форуме «Качество и безопасность оказания медицинской помощи» (Н.Новгород, 2018), XI Всероссийской научно-практической конференции и VII Международном конгрессе IMEOF «Озон, активные формы кислорода, оксид азота и высокоинтенсивные физические факторы в биологии и медицине» (Н.Новгород, 2018), межрегиональной научно-практической конференции «Современные методы диагностики и лечения акушерской и гинекологической патологии» и XIX Форуме Средневолжского научно-образовательного медицинского кластера «Неделя Женского Здоровья - 2018» (Н.Новгород, 2018), межрегиональной научно-практической конференции акушеров-гинекологов (Киров, 2018). Апробация работы состоялась на заседании проблемной комиссии «Хирургические болезни» ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России (протокол №70 от 26.02.19г.).

Публикации

По теме диссертации опубликованы 14 печатных работ, из них 5 - в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России для публикации научных результатов диссертаций.

Личное участие автора

Автором разработан дизайн исследования, проводился отбор пациенток в исследуемые группы и их лечение, осуществлялся сбор жалоб и анамнеза, выполнялись гинекологический осмотр и ультразвуковое исследование, производился забор материалов для анализа, заполнялись карты обследования. Полученные данные были статистически обработаны, проанализированы, результаты описаны. Автор сформулировал выводы, основные положения и практические рекомендации.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 157 страницах машинописного текста, содержит введение, обзор литературы, главу собственных исследований, обсуждение результатов, выводы и практические рекомендации, список литературы, включающий 171 отечественный и 151 зарубежный источник. Работа иллюстрирована 13 таблицами и 54 рисунками.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Анализ данных показал, что биохемиллюминетрические показатели, используемые как скрининг неблагополучия в системе ПОЛ, в обеих группах до лечения имели отклонения у большей части женщин. Параметр I max, характеризующий степень интенсификации ПОЛ (нормативные значения - $1,33 \pm 0,08$ mv/сек), составил $2,52 \pm 0,13$ mv/сек – в I группе и $2,76 \pm 0,07$ во II группе ($p > 0,05$) и был выше нормы соответственно у 65 (93%) и 58 (96,7%) женщин.

Параметр S (нормативные значения - $13,2 \pm 0,7$ mv/сек) в I группе составлял $15,32 \pm 0,08$ mv/сек, во II $14,87 \pm 0,08$ mv/сек ($p > 0,05$) и был, соответствен-

но, повышен у 60 (85,8%) и 55 (91,7%) женщин. tg 2 альфа (нормативные значения - $0,32 \pm 0,05$) в I группе оказался на уровне $0,62 \pm 0,03$, во II группе $0,58 \pm 0,02$ ($p > 0,05$) и был, соответственно, выше нормы у 59 (84,4%) и 54 (90%) больных.

Для формирования расширенного представления о глубине дезорганизации ПОЛ исследовали содержания молекулярных продуктов перекисления. Выяснилось, что ДК (нормативные значения $0,22 \pm 0,02$ ед.опт.пл./мг общ. липидов) у пациенток в I группе составили $0,39 \pm 0,01$ ед.опт.пл./мг ОЛ, во II - $0,41 \pm 0,03$ ед.опт.пл./мг ОЛ ($p > 0,05$). Повышенное содержание ДК фиксировалось, соответственно, у 63 (90%) и 55 (91,7%) больных.

Содержание ТК (нормативные значения - $0,027 \pm 0,002$ ед.опт.пл./мг общ. липидов) в крови составило, соответственно, $0,049 \pm 0,003$ ед.опт.пл./мг ОЛ и $0,052 \pm 0,004$ ед.опт.пл./мг ОЛ ($p > 0,05$). Превышение нормы было обнаружено у 49 (81,7%) женщин I группы и 33 (82,5%) II группы.

Содержание ОШ (нормативные значения - $15,3 \pm 0,12$ отн. ед./мг общ. липидов) в I группе было отмечено на уровне $20,47 \pm 0,12$ усл.ед./мг ОЛ, во II - $22,32 \pm 0,11$ усл.ед./мг ОЛ ($p > 0,05$). Чрезмерное количество этого конечного продукта ПОЛ с наиболее агрессивными свойствами было выявлено у 66 (94,3%) пациенток I группы и 55 (91,7%) II группы.

При изучении ферментного звена АОС было установлено, что активность СОД (нормативные значения - $586,0 \pm 22,4$ Ед/г Нв в мин) в I группе составила $392,2 \pm 5,7$ Ед/г Нв в мин, во II - $386,5 \pm 9,1$ Ед/г Нв в мин, ($p > 0,05$). Сниженный уровень данного фермента был определен, соответственно, у 66 (94,4%) и 52 (86,7%) больных. Уровень Кат (нормативные значения - $508,0 \pm 18,6$) в I группе был $412,0 \pm 5,7$ Ед/г Нв в мин, во II - $403,4 \pm 6,3$ Ед/г Нв в мин ($p > 0,05$), пониженная активность данного антиоксидантного фермента выявлялась, соответственно, у 68 (97,2%) пациенток I группы и 57 (95%) женщин II группы.

Как показало наблюдение, влияние на показатели ПОЛ-АОС определялось характером лечения и было различным в группах наблюдения.

В I группе активность СОД возросла на 32% до $517,44 \pm 12,0$ Ед/г Нв в мин ($p < 0,05$), а уровень Кат повысился на 27% до $524,5 \pm 9,6$ Ед/г Нв в мин ($p < 0,05$), нормализация показателей была достигнута, соответственно, у 60 (85,8%) и у 61 (87,2%) а женщин. Во II группе после лечения пониженная активность ферментов АОС по-прежнему отмечалась у большинства.

Исследование ПОЛ после лечения выявило, что Iтах в I группе уменьшился на 50,1% до $1,25 \pm 0,04$ mv/сек ($p < 0,05$) и стал соответствовать норме у 59 (84,4%) женщин. Параметр S после озono-бактериофаготерапии при контрольном исследовании оказался ниже первоначального на 33,9% ($p < 0,05$) и составил $0,12 \pm 0,04$ mv/сек, придя к норме у 56 (80%) пациенток. Параметр биохемиллюминетрии $\text{tg } 2 \alpha$ в I группе на фоне лечения с использованием озона и фагов уменьшился на 45% ($p < 0,05$) до $0,34 \pm 0,01$, что привело к его нормализации у 61 (87,2%) женщин.

Молекулярные продукты ПОЛ в своей динамике выявили очевидную зависимость от типа терапии. Оказалось, что содержание ДК после озono-бактериофаготерапии сократилось на 35,9% до $0,25 \pm 0,02$ ед.опт.пл./мг ОЛ ($p < 0,05$) и пришло к нормативным значениям у 55 (78,7%) женщин.

Сходным образом менялись на фоне двух методов лечения и ТК, содержание которых в I группе сократилось на 32,7% до $0,033 \pm 0,002$ ед.опт.пл./мг ОЛ, т.е. ($p < 0,05$), при этом нормальными показателями оказались у 45 (75%) женщин. Содержание ОШ после озono-бактериофаготерапии уменьшились на 45% до $11,16 \pm 0,08$ усл.ед./мг ОЛ ($p < 0,05$), результатом этого явилась нормализация данного параметра показателя у 47 (78,3%) пациенток. Во II группе больных уровни молекулярных продуктов ПОЛ были повышены и после лечения у большинства пациенток.

Как показало УЗИ перед началом лечения, пациентки обеих групп характеризовались наличием гипопластичного эндометрия во время «окна

имплантации» его толщина составила $6,42 \pm 0,04$ мм в I группе и $6,28 \pm 0,04$ во II группе ($p > 0,05$). Исходно при ЦДК базальные артерии визуализировались у 53 (75,8%) женщин I и 47 (78,3%) - II группы, спиральные артерии, соответственно, у 17 (24,3%) и 17 (28,3%) пациенток. Сниженная васкуляризация одной из стенок матки была отмечена у 35 (50%) женщин I и 33 (55%) - II группы.

По нашим данным, гемодинамические характеристики кровотока в бассейне маточных артериях у пациенток имели несоответствие нормативам у 90% больных обеих групп. В частности, в аркуатных артериях в I группе PI составил $1,53 \pm 0,08$, RI – $0,87 \pm 0,01$, S/D – $4,3 \pm 0,02$; в радиальных артериях - PI – $1,42 \pm 0,03$, RI – $0,75 \pm 0,02$, S/D – $3,8 \pm 0,05$; в базальных артериях PI – $1,03 \pm 0,01$, RI – $0,61 \pm 0,01$, S/D – $2,6 \pm 0,01$. Во II группе в аркуатных артериях PI оказался равен $1,64 \pm 0,03$, RI – $0,85 \pm 0,02$, S/D – $4,4 \pm 0,03$; в радиальных PI был на уровне $1,46 \pm 0,02$, RI – $0,73 \pm 0,02$, S/D – $3,7 \pm 0,02$; в базальных артериях PI составлял $0,98 \pm 0,01$, RI – $0,63 \pm 0,01$, S/D – $2,7 \pm 0,02$.

Через 2 месяца после окончания терапии в I группе на уровне аркуатных артерий PI снизился на 32,5% до $0,86 \pm 0,04$, т.е. на 43,7%, RI до $0,72 \pm 0,03$, т.е. на 17,2%, S/D на 34% – до $2,9 \pm 0,03$, т.е. на 34% ($p < 0,05$ во всех случаях). В результате произошедших изменений нормализация PI в аркуатных артериях была отмечена у 54 (77,8%), IR у 52 (74,4%), S/D у 53 (75,8%) пациенток I группы.

На уровне радиальных артерий кровотоков также демонстрировал выраженное улучшение на фоне использования озоно-бактериофаготерапии. PI в I группе сократился на 40% до $0,85 \pm 0,03$, RI – на 16% до $0,63 \pm 0,02$, S/D – на 47,4% до $2,0 \pm 0,02$ ($p < 0,05$ во всех случаях).

Изменения на уровне базальных артерий были следующими. В I группе PI снизился до $0,72 \pm 0,03$, т.е. на 30%, RI – до $0,51 \pm 0,02$, т.е. на 14,8% ($p < 0,05$), S/D – до $1,7 \pm 0,02$ т.е. на 34,6% ($p < 0,05$ во всех случаях), что имело следствием нормализацию параметров кровотока у большинства пациенток

Кровоток в спиральных артериях при стандартном усилении доплеровского сигнала 0,13 визуализировался после лечения у 59 (84,4%) пациенток I и только у 24 (40%) - II группы, что достоверно, в 4,36 раза реже ($p < 0,05$). В случае выявления спиральных артерий динамика рассматриваемых параметров оценивалась и на этом уровне. В I группе PI снизился в них до $0,52 \pm 0,03$, т.е. на 30,6%, RI – до $0,48 \pm 0,02$, т.е. на 22,6%, S/D – до $1,67 \pm 0,08$ т.е. на 20,9% ($p < 0,05$ во всех случаях). Во II группе, исследуемые показатели менялись в меньшей степени.

При контрольном ультразвуковом исследовании толщины эндометрия в «окно имплантации» в I группе пациенток, было отмечено ее увеличение на 48,2% ($p < 0,01$) с $6,42 \pm 0,04$, до $9,52 \pm 0,05$ мм. В результате у 49 (70%) больных показатель достиг нормативных значений. Во II группе увеличение толщины эндометрия произошло лишь на 17,8% ($p < 0,05$) с $6,28 \pm 0,04$ до $7,44 \pm 0,05$ мм. У 40 (66,7%) больных после традиционного лечения сохранялись признаки гипоплазии эндометрия.

Гистологическое исследование эндометрия, проведенное в «окно имплантации» перед началом лечения, обнаружило в обеих группах пациенток типичные для ХЭ изменения эндометрия: лимфо-плазмоцитарная инфильтрация, гиперплазия местной соединительной ткани (фиброз и склероз), отек и уплотнение стромы, ишемия и очаговые кровоизлияния в ткани, неполноценная регенерация.

После озono-бактериофаготерапии имела место выраженная положительная динамика, заключающаяся в следующем - железы имели одинаковую форму, величину, равномерное распределение, полнокровие, воспалительная клеточная инфильтрация отсутствовали. Динамики в отношении фиброза волокнистых структур, склероза стенок спиральных артерий практически не наблюдалось как в I, так и во II группе.

При иммуногистохимическом исследовании до начала лечения были выявлены лимфо-плазмоцитарные инфильтраты стромы с позитивной мембранной экспрессией CD 138 (плазматические клетки) у 100% больных как I,

так и II группы. Повторное иммуногистохимическое исследование через 2 месяца после окончания лечения показало отсутствие экспрессии CD138 у 46 (65,8%) женщин, получавших озono-бактериофаготерапию, и лишь у 18 (30%) после традиционного лечения, что достоверно реже ($p < 0,05$).

Исходно нами было установлено, что у абсолютного большинства больных обеих групп в железах и в строме эндометрия имеет место сниженная экспрессия рецепторов к половым стероидам.

Количество пациенток с низкой экспрессией рецепторов к эстрогенам в железах эндометрия составило в I группе 56 (80%) , во II - 47 (78,3%) ($p > 0,05$), низкую экспрессией рецепторов к прогестерону демонстрировали, соответственно, 58 (83%) и 51 (85%) ($p > 0,05$) пациенток. Наличие умеренной экспрессии рецепторов к эстрогенам в железах эндометрия было зафиксировано в I группе больных у 14 (20%), во II – у 13 (21,7%) ($p > 0,05$). Умеренная экспрессия рецепторов к прогестерону, обнаруживалась у 12 (17%) и 9 (15%) женщин ($p > 0,05$), соответственно. Ни в одном случае не было обнаружено выраженной экспрессии рецепторов к эстрогенам и прогестерону в эндометриальных железах. Подобная ситуация выявилась и при иммуногистохимическом исследовании стромы.

Через 2 месяца после окончания терапии в группах обозначились различные результаты в состоянии рецепции половых гормонов яичников. В результате озono-бактериофаготерапии у 35 (50%) пациенток в железах отмечалась умеренная экспрессия рецепторов к эстрогенам и у 38 (54,3%) к прогестерону. У 12 (17%) пациенток в железах наблюдалась высокая экспрессия рецепторов к эстрогенам и у стольких же - 12 (17%) к прогестерону. Низкая экспрессия рецепторов в железах сохранялась у 23 (33%) к эстрогенам и у 20 (28,6%) к прогестерону.

Аналогичными, хотя и несколько менее выраженные, были изменения в строме эндометрия – высокая экспрессия рецепторов к эстрогенам была отмечена в 10 (14,2%), к прогестерону - в 11 (15,7%) случаях. После озono-

бактериофаготерапии у 30 (42,9%) пациенток в строме была обнаружена умеренная экспрессия рецепторов к эстрогенам, к прогестерону умеренной экспрессия была у 32 (45,7%) женщин. Доля пациенток с низкой экспрессией к эстрогенам сократилась в I группе до 30 (42,9%) к прогестерону до 27 (38,6%). Анализ индивидуальных данных показал, что ожидаемо происходило перераспределение из когорты пациенток с низкой экспрессией к половым стероидам в когорту с умеренной экспрессией, а из когорты с умеренной экспрессией в когорту с высокой. Объединив когорты женщин с умеренной и высокой экспрессией, как прогностически благоприятные в аспекте восстановления функциональности эндометрия, мы получили отчетливую тенденцию к позитивному результату лечения в I группе.

В I группе коэффициент экспрессии рецепторов эстрогенов в железах эндометрия увеличился с $85,3 \pm 9,6$ до $170,3 \pm 13,7$, т.е. в 2 раза ($p < 0,05$), прогестерона с $101,3 \pm 8,5$ до $189,7 \pm 14,4$ т.е. в 1,87 раза ($p < 0,05$), рост экспрессии рецепторов как эстрогенов, так и прогестерона имел место только у пациенток с исходно низкой или умеренной экспрессией.

После лечения с использованием озono-бактериофаготерапии в I группе произошло увеличение коэффициента экспрессии рецепторов эстрогенов в строме эндометрия на 85,4% с $96,5 \pm 10,2$ до $178,2 \pm 9,9$ ($p < 0,05$). Коэффициент экспрессии рецепторов прогестерона возрос на 77,9% с $104,2 \pm 5,7$ до $185,3 \pm 8,6$ ($p < 0,05$), при этом наибольшей динамика увеличения коэффициента экспрессии рецепторов как эстрогенов, так и прогестерона имела место у больных с низкими исходными значениями. Во II группе изменения были значительно менее выражены.

Во II группе больных динамика коэффициента экспрессии рецепторов эстрогенов и прогестерона как в железах, так и в строме эндометрия была значительно меньше, большинство больных, как и до лечения, составляли пациентки с низкой или умеренной экспрессией рецепторов.

Учитывая известные данные об иммунологических аспектах ХЭ,

исследовали ряд показателей общего и локального иммунитета на фоне сравниваемых методов лечения. Соответствующим нормативному содержанию CD3+ лимфоцитов было лишь у 28 (40%) женщин I группы и 21 (35%) - II группы. Озоно-бактериофаготерапия привела к увеличению показателя на 20% ($p < 0,05$) - до $59,9 \pm 2,0\%$, данный иммунологический показатель пришел к нормальным значениям у 56 (80%) женщин.

До лечения содержание CD4+ лимфоцитов составило $39,8 \pm 2,2\%$ в I группе и $38,7 \pm 1,4\%$ во II группе ($p > 0,05$) и было снижено у 42 (60%) и 30 (50%) пациенток, соответственно. По окончании озоно-бактериофаготерапии уровень CD4+ в I группе увеличился на 15% ($p < 0,05$), по сравнению с исходным, достиг $45,9 \pm 1,2\%$ и соответствовал норме у 70% больных. Во II группе показатель существенно не отличался от исходного уровня.

Исходное, до начала лечения, исследование выявило, что содержание CD8+ выше по сравнению с нормой у 50 (71,9%) женщин в I группе и 39 (65%) во II группе. Повторный анализ через 2 месяца после озоно-бактериофаготерапии показал достоверное снижение CD8+ на 22% до $20,3 \pm 1,2\%$ ($p < 0,05$). Результатом этого оказалась нормализация показателя у большинства - 56 (80%) пациенток. Иммунорегуляторный индекс до начала лечения был снижен у 62 (88,6%) женщин в I группе и 48 (80%) во II группе. Озоно-бактериофаготерапия привела к его увеличению на 56,6% до $2,26 \pm 0,04$ ($p < 0,05$) и нормализации у 58 (82,9%) пациенток, традиционная же терапия не привела к значимым изменениям данного показателя

Уровни ЦИК у больных с ХЭ до начала терапии были повышены у 54 (77,2%) женщин I и 49 (81,7%) II группы. Озоно-бактериофаготерапия в I группе привела к сокращению уровней ЦИК в крови на 33% до $137,1 \pm 10,5$ Ед/мл ($p < 0,05$), в результате этого показатель достиг нормы у 53 (75,8%) женщин. Во II группе уменьшение ЦИК было незначительным.

Изучение ИЛ-6 в цервикальной слизи показало, что его уровень в I группе составил $164,0 \pm 8,7$ пг/мл, во II - $178,5 \pm 6,2$ пг/мл ($p > 0,05$) и был

повышен у 45 (65,8%) больных I и 36 (60%) II группы. По завершении сравниваемых методов лечения показатель снизился в I группе на 54,8% ($p < 0,05$), составляя лишь $106,4 \pm 9,3$ пг/мл. Нормализация данного иммунологического показателя произошла в итоге у 58 (82,9%) женщин. Традиционное лечение оказалось не в состоянии значимо повлиять на содержание ИЛ-6 в цервикальной слизи.

Проведенная через 2 месяца оценка клинической эффективности озонобактериофаготерапии и традиционного лечения выявила, что если первоначально 45 (64,3%) женщин I группы страдали гипоменструальным синдромом, то после лечения характеризовали менструации как скудные только 20 (28,6%), что достоверно ($p < 0,05$) реже. Во II группе до лечения скудными были менструации у 36 (60%) пациенток, после его окончания существенно количество таких больных не уменьшилось, их оставалось 33 (55%), что достоверно больше, чем в I группе ($p < 0,05$). Таким образом, пациенток с гипоменструальным синдромом во II группе после лечения оказалось.

Патологические выделения из влагалища, носившие периодический характер, исходно отмечались у 23 (32,9%) больных I группы, после озонобактериофаготерапии выделения сохранялись только у 5 (7,2%) пациенток, т.е. достоверно реже ($p < 0,05$). Во II группе исходно эти жалобы имели место и 21 (35%) больной II группы, после традиционного лечения они сохранялись у 18 женщин (30%), т.е. достоверно ($p < 0,05$) чаще чем в I группе.

Очевидно, что наиболее значимым для пациенток с ХЭ в детородном возрасте является восстановление репродуктивной функции. По нашим данным, в обеих группах у пациенток с привычным невынашиванием беременность наступила с одинаковой частотой - из 40 пациенток I группы после озонобактериофаготерапии беременность наступила у 36 (90%) женщин, во II группе - у 27 (90%) пациенток. У 22 женщин I группы (55%) к настоящему моменту произошли срочные роды, во II группе этот показатель составил 14 (46,7%) больных. У 8 (20%) женщин I группы беременность прогрессирует

(III триместр), во II группе на данный момент беременность в III триместре имеет место у 3 (10%) пациенток, что достоверно ($p < 0,05$) реже.

У 6 пациенток I группы (15%) произошел самопроизвольный выкидыш в конце I – начале II триместра. Во II группе обращает на себя внимание большая частота самопроизвольного прерывания беременности – выкидыши произошли у 10 из 30 больных (33,3%), что достоверно ($p < 0,05$) чаще.

У 4 больных I группы беременность не наступила (была по личным причинам отложена), во II группе таких женщин оказалось 3 (10%).

У 30 пациенток I группы с бесплодием беременность в течение года после терапии наступила у 13 (43,3%), во II группе беременность наступила у 8 (26,7%), что достоверно реже ($p < 0,05$). В I группе беременность закончилась срочными родами у 7 (23,3%), во II - у 5 (16,7%) женщин. Беременность прогрессирует в I группе (III триместр) у 5 (16,7%), во II - у 2 (6,7%), что достоверно реже ($p < 0,05$). У 1 больной (3,3%) I и 1 пациентки (3,3%) II группы беременность закончилась самопроизвольным выкидышем в сроке 10-11 недель. У 17 больных (56,7%) I группы беременность не наступила, во II группе беременность не наступила у 22 (73,3%), что достоверно ($p < 0,05$) чаще.

ВЫВОДЫ

1. Использование озono-бактериофаготерапии в лечении больных с хроническим эндометритом, способствует активизации антиоксидантной защиты организма, о чем свидетельствует рост уровня супероксиддисмутазы на 32%, каталазы на 27%, и снижению интенсивности перекисного окисления липидов, проявляющемуся в уменьшении I_{max} на 50,1%, S - на 33,9%, $tg\ 2\ \acute{a}$ - на 45%, диеновых конъюгатов - на 35,9%, триеновых конъюгатов - на 32,7%, оснований Шиффа - на 45%.

2. Озоно-бактериофаготерапия оказывает позитивное воздействие на кровообращение в бассейне маточных артерий, приводя к снижению PI на 32,5% в

аркуатных, на 40% в радиальных, на 30% в базальных артериях. RI при этом уменьшается, соответственно, на 17,2%, на 16% и на 14,8%. S/D на фоне озono-бактериофаготерапии снижается в аркуатных артериях на 34%, в радиальных на 47,4%, в базальных - на 34,6%

3. Лечение с использованием озono-бактериофаготерапии оказывает положительное влияние на морфофункциональные характеристики эндометрия больных хроническим эндометритом: толщина эндометрия увеличивается на 35,7%, при этом коэффициент экспрессии рецепторов эстрогенов в железах эндометрия увеличивается в 2 раза, рецепторов прогестерона - на 87%. В строме эндометрия коэффициент экспрессии рецепторов эстрогенов увеличивается на 85,4%, рецепторов прогестерона на 77,9%.

4. Иммуотропное действие озono-бактериофаготерапии проявляется увеличением содержания в крови CD3+ лимфоцитов на 20%, CD4+лимфоцитов - на 15%, снижением CD8+лимфоцитов на 22%, ростом иммунорегуляторного индекса на 56,6%, уменьшением уровня ЦИК на 33%, снижением уровня интерлейкина-6 в цервикальной слизи на 54,8%.

5. В результате комплексного лечения хронического эндометрита с использованием озono-бактериофаготерапии уменьшается частота жалоб на скудные менструации, патологические выделения из влагалища, частота самопроизвольных выкидышей при привычном невынашивании в анамнезе составляет 15%, частота наступления беременности при бесплодии - 43,3%.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При наличии у больных хронического эндометрита (гипопластического варианта) и выявлении в полости матки флоры, устойчивой к антибактериальным препаратам рекомендуется использование процедур озono-

бактериофаготерапии №7 через день. Лечение осуществляют после окончания менструации.

2. Внутриматочные орошения озонированным физиологическим раствором проводят в количестве 400 мл (концентрация озона в озono-кислородной смеси - 5000 мкг/л). После окончания орошения в полость матки вводят 5 мл препарата комплексного пиобактериофага. В задний свод влагалища на 3-4 часа устанавливают тампон, смоченный этим же препаратом.

3. В те же дни проводят внутривенные капельные инфузии озонированного физиологического раствора по 200мл, полученного при использовании насыщающей концентрации озона 1200 мкг/л озono-кислородной смеси.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

Публикации в журналах, включенных в перечень изданий, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ для публикации научных результатов диссертаций

1. Некоторые патогенетические аспекты хронического эндометрита. Возможности коррекции с использованием озono-бактериофаготерапии / **Т.Г. Ходосова**, Т.М.Мотовилова, Н.Н.Никишов, И.Ю.Журина, А.Р.Хамидова, Ю.А. Гаревская //Вятский медицинский вестник. - 2017. – Т.56, №4 - С.37-40.

2. Роль перекисного стресса в патогенезе хронического эндометрита и возможности его коррекции /Г.О.Гречканев, Т.М.Мотовилова, Н.Н.Никишов, **Т.Г.Ходосова**, Х.М.Клементе Апумайта, И.Ю.Журина, Ю.А.Гагаева, В.О.Вотинцева, А.Р.Хамидова //Медицинский альманах. – 2018. - №1. - С.133-137.

3. Эффективность озono-бактериофаготерапии в коррекции оксидативного стресса у больных хроническим эндометритом / **Т.Г. Ходосова**, Г.О.Гречканев, Т.С.Качалина, Х.М.Клементе Апумайта, А.В.Сошников, Ю.А.Гагаева, Е.С.Мухина, Е.В.Щербак, И.М.Курмангулова, Ж.И.Гулян, Р.Р.Кокова, З.А.Минкоилов //Вятский медицинский вестник. - 2018. – Т. 59, №3. - С.45-51.

4. Гемодинамические аспекты комплексного лечения больных с хроническим эндометритом с использованием медицинского озона и бактериофагов /Г.О.Гречканев, **Т.Г. Ходосо-**

ва, Т.М.Мотовилова, Н.Н.Никишов, Х.М.Клементе Апумайта, А.Р. Хамидова //Российский Вестник акушера-гинеколога. - 2018. - №4. - С.75-79.

5. Клинико-морфологические аспекты комплексной терапии хронического эндометрита с использованием медицинского озона и бактериофагов /Г.О.Гречканев, **Т.Г.Ходосова**, Т.С.Качалина, Х.М. Клементе Апумайта, А.В.Сошников, Ю.А.Гагаева, Е.С.Мухина, Е.В.Щербак, И.М.Курмангулова, Ж.И.Гулян, Р.Р.Кокова, З.А.Минкоилов //Медицинский альманах. - 2018. - Т.57, №6. - С.88-93.

Публикации в журналах, сборниках, материалах конференций, тезисы докладов

1. Патогенетические возможности озono-бактериофаготерапии в лечении хронического эндометрита / Г.О.Гречканев, **Т.Г.Ходосова**, Т.М.Мотовилова, Н.Н.Никишов, Х.М. Клементе Апумайта, И.Ю. Журина, Ю.А.Гагаева, А.Р. Хамидова //Биорадикалы и антиоксиданты. – 2017 - Том 4, №4. - С.6-15.

2. Гемодинамические эффекты озono-бактериофаготерапии хронического эндометрита /Г.О.Гречканев, **Т.Г.Ходосова**, Т.М.Мотовилова, Н.Н.Никишов, Х.М. Клементе Апумайта, И.Ю. Журина, Ю.А.Гагаева, Е.С. Мухина, А.Р. Хамидова //Биорадикалы и антиоксиданты. 2018., Том 5, №3.- С110-114.

3. Therapy of Chronic Endometritis in Patients with Reproductive Problems / Г.О.Гречканев, **Т.Г.Ходосова**, Т.М.Мотовилова, Н.Н.Никишов, Х.М. Клементе Апумайта, И.Ю. Журина, Ю.А.Гагаева, Е.С. Мухина, А.Р. Хамидова //Proceedings of XI All-Russian scientific Conference with VII international congress IMEOF «Ozone, reactive oxygen species, nitric oxide and high intensive physical factors in biology and medicine» (19-21 September 2018), Россия, Нижний Новгород. - Р.33.

4. Озono-бактериофаготерапия в коррекции оксидативного стресса и нарушений рецептивности эндометрия у больных хроническим эндометритом /Г.О.Гречканев, **Т.Г.Ходосова**, Х.М. Клементе Апумайта, А.В.Сошников, Ю.А.Гагаева, Е.С. Мухина, Е.В.Щербак, И.М.Курмангулова, Ж.И.Гулян, Р.Р.Кокова, З.А.Минкоилов //Тезисы международной конференции специалистов производственной и клинической трансфузиологии «Трансфузиология», Москва, 1-3.11.2018. - С.91-93.

5. Влияние комплексной терапии хронического эндометрита с использованием медицинского озона и бактериофагов на гемодинамику в бассейне маточных артерий /Ю.А.Гагаева, **Т.Г.Ходосова**, Е.С.Мухина, А.Р. Хамидова //Материалы XXII Нижегородской сессии молодых ученых, Н.Новгород, 2018. - С.168-171.

6. Динамика показателей общего иммунитета при использовании озono-бактериофаготерапии у больных хроническим эндометритом /Ю.А.Гагаева, **Т.Г.Ходосова**,

А.А.Милицкая, Е.С.Мухина, А.В.Щерина, А.С.Симонян, И.М.Курмангулова, Ж.И.Гулян, Е.В.Щербак, З.А. Минкоилов //Сборник статей XVI Международной научно-практической конференции «Advances in Science and Technology», 2018. - С.28-30.

7. Влияние озono-бактериофаготерапии на оксидативный статус у больных хроническим эндометритом /Г.О.Гречканев, **Т.Г.Ходосова**, А.В.Щерина, Ю.А.Гагаева, А.А.Милицкая, Е.С.Коломина, А.С.Симонян, И.М.Курмангулова, Ж.И.Гулян, Е.В.Щербак, З.А.Минкоилов //Сборник статей XVII Международной научно-практической конференции «EurasiaScience», 2018. - С.23-25.

8. Эффективность озono-бактериофаготерапии при нарушении рецептивности эндометрия у больных хроническим эндометритом / Г.О.Гречканев, **Т.Г.Ходосова**, Х.М.Клементе Апумайта, Ю.А.Гагаева, А.А.Милицкая, Е.С.Мухина, А.В.Щерина, А.С.Симонян, И.М.Курмангулова, Ж.И.Гулян //Сборник статей XVII Международной научно-практической конференции «Научный форум: медицина, биология и химия», 2018. - С.33-38.

9. Клиническая эффективность озono-бактериофаготерапии у пациенток с хроническим эндометритом и нарушениями репродуктивной функции / **Т.Г.Ходосова**, Г.О.Гречканев, Т.М.Мотовилова, Х.М.Клементе Апумайта, Н.Н.Никишов, Ю.А.Гагаева //Биорадикалы и антиоксиданты, 2019, Том 6, №1. - С.31-41.

Перечень условных сокращений

АОС - антиоксидантная система

ДК - диеновые конъюгаты

ИЛ-6 - интерлейкин 6

ОШ - основания Шиффа

ПОЛ - перекисное окисление липидов

ТК - триеновые конъюгаты

ХЭ – хронический эндометрит

PI - пульсационный индекс

RI - индекс резистентности

S/D - систоло-диастолическое отношение