

**Н.В. Башмакова, О.А. Мелкозерова, Д.В. Погорелко, Г.Н. Чистякова**  
**ФГБУ «Уральский НИИ охраны материнства и младенчества» МЗ РФ,**  
**г. Екатеринбург**

## Новые возможности низкочастотного ультразвука в открытии имплантационного окна у пациенток с неразвивающейся беременностью

**Башмакова Надежда Васильевна / zamdirnir@k66.ru**

**Ключевые слова: неразвивающаяся беременность, хронический эндометрит, ультразвуковое  
кавитационное орошение**

Резюме: Описывается эффективность применения ультразвукового кавитационного орошения полости матки для восстановления эндометрия у женщин после прерывания регрессирующей беременности, основываясь на оценке эндометриальной гистологии, состояния локального иммунитета и микробиологии полового тракта.

**N.V. Bashmakova, O.A. Melkozerova, D.V. Pogorelko, G.N. Chistyakova**  
**Ural Research Institute of Maternity and Child Protection, Yekaterinburg**

## New Possibilities of Low-Frequency Ultrasound in Opening of Window of Implantation in Patients with Nondeveloping Pregnancy

**Bashmakova Nadezhda Vasilyevna / zamdirnir@k66.ru**

**Keywords: missed abortion, chronic endometritis, ultrasonic intrauterine cavitation**

Abstract: The effectiveness of ultrasonic intrauterine cavitation in endometrium rebuilding in women with missed abortion was evaluated, based on the evaluation of endometrial histology, the state of local immunity and microbiology of genital tract.

Проблема репродуктивных потерь остается одной из наиболее актуальных в современном акушерстве. Частота самопроизвольного прерывания беременности в России составляет от 15 до 23% всех зарегистрированных случаев, при этом на долю привычного невынашивания приходится около 50% выкидышей [1, 3].

Мировым сообществом акушеров-гинекологов принята научная платформа, согласно которой каждый случай

неразвивающейся беременности принято ассоциировать с хроническим эндометритом как на уровне причины, так и неизбежного следствия [6]. Исследования последних лет показали, что на фоне хронического эндометрита происходит изменение локального иммунитета. Преобладание Th-1 типа иммунного ответа приводит к гиперпродукции в эндометрии провоспалительных цитокинов и факторов роста: (IL1, IL4, IL6, IL8, IFN $\gamma$ , TNF), принимающих участие в диффе-

ренцировке T- и B-лимфоцитов, естественных киллеров, противовирусной и антибактериальной защите [4, 8-10]. Это нарушает нормальные межклеточные взаимодействия и может служить причиной неполноценной имплантации.

Вследствие нарушения деградации эстрогенов и активации локальных факторов роста (EGF, TGF $\alpha$ ,  $\beta$ , VEGF) при длительном воспалении возникает локальная гиперэстрогения и избыточ-

ная пролиферация эндометрия, который не подвергается адекватной секреторной трансформации вследствие снижения числа рецепторов к прогестерону во всех заинтересованных отделах — в клетках эндометриального слоя, а также на регуляторных Th-лимфоцитах. Кроме того, при хроническом эндометрите сокращается выработка эндометрием иммуносупрессорных белков (АМГФ, ПАМГ). Это приводит к сокращению имплантационного окна, аномальной инвазии и повреждению трофобласта на ранних сроках беременности [2, 3].

Трудности медикаментозного лечения больных с хроническим эндометритом объясняются не только устойчивостью микроорганизмов к лекарственным средствам, но и сложностью создания и длительного сохранения терапевтической концентрации этих средств в очаге воспаления. В этой связи наше внимание привлекла возможность местного использования в терапии хронического эндометрита низкочастотного ультразвука посредством аппарата ультразвуковой кавитации «Фотек» АК100.

Метод основан на значительной биологической потенции ультразвуковых колебаний. Бактерицидный эффект низкочастотного ультразвука объясняют кавитационным воздействием микрополостей озвученной среды на стенку бактерий, что приводит к ее тепловому и механическому повреждению. Доказан бактерицидный эффект для большинства возбудителей раневой инфекции. Противовоспалительный эффект связан с сокращением в 2-3 раза фазы гидратации раневого процесса за счет механического некролиза, снижения микробной контаминации и улучшения микроциркуляции [5, 11].

**Цель работы** — оценить эффективность применения ультразвукового кавитационного орошения (УЗКО) полости матки для восстановления эндометрия у женщин после прерывания регрессирующей беременности.

Объектом исследования явились 58 женщин репродуктивного возраста с неразвивающейся беременностью. Из них первую группу составили 38 пациенток с регрессирующей беременностью в пер-

вом триместре. Группа была разделена на две подгруппы:

IA — 22 женщины после выскабливания полости матки по поводу неразвивающейся беременности, в лечении которых помимо антибактериальной терапии использовалось внутриматочное ультразвуковое кавитационное орошение.

IB — 16 женщин после выскабливания полости матки по поводу неразвивающейся беременности, в лечении которых проведен курс антибактериальной терапии без внутриматочного орошения.

На 7–9-й день следующего менструального цикла всем пациенткам первой группы была выполнена pipelle-биопсия эндометрия с гистологическим исследованием.

Вторую группу составили 14 женщин с неразвивающейся беременностью в анамнезе, страдающих хроническим эндометритом, подтвержденным гистологически. В раннюю фазу пролиферации этим пациенткам проведен курс внутриматочного ультразвукового орошения полости матки с помощью аппарата «ФОТЕК» АК100. На 7–9-й день последующего цикла была выполнена контрольная pipelle-биопсия эндометрия с гистологическим исследованием. Контрольную группу составили 6 условно здоровых женщин.

Пациенткам было проведено общеклиническое обследование, гистологическое исследование соскоба из полости матки. ПЦР в режиме реального времени проводилось с использованием набора реагентов «Проба НК» и «Фемофлор 16» фирмы «ДНК-Технология» (Россия). Амплификацию с детекцией в режиме «реального времени» осуществляли на приборе IQ5 MulticolorReal-Time PCR DetectionSystem фирмы BIO-RAD (США). Исследование белков острой фазы и уровня цитокинов в крови проводили методом иммуноферментного анализа на иммуноферментном анализаторе Multiscan, Финляндия, в соответствии с рекомендациями производителя.

Кавитационное орошение полости матки осуществлялось физиологическим раствором с помощью ультразвукового аппарата АК 100 фирмы «Фотек»

с использованием усовершенствованного маточного наконечника. Орошение проводилось на третий день после прерывания регрессирующей беременности. У пациенток с хроническим эндометритом орошение полости матки проводилось на 7–9-й день менструального цикла. Курс кавитационного орошения полости матки составлял 5 процедур, длительностью 3-5 минут.

### Результаты исследования

Все пациентки в группах наблюдения были сопоставимы по возрасту. Средний возраст больных в подгруппе IA составил  $30,21 \pm 3,14$  года, в подгруппе IB —  $31,69 \pm 3,68$  года, во второй группе —  $29,36 \pm 4,58$  года, и в контрольной группе —  $33,5 \pm 3,3$  года.

В группе женщин с регрессирующей беременностью около трети пациенток — первобеременные (32,6%), во время как в группе женщин с хроническим эндометритом большинство женщин, 98,4%, — повторнобеременные. Более того, все эти пациентки страдают привычным невынашиванием беременности, имеют от 2 до 5 неразвивающихся беременностей в анамнезе и соответствующее количество внутриматочных вмешательств. Средняя частота привычного невынашивания беременности в первой подгруппе составила чуть более трети пациенток — 37,1%.

В работе были проанализированы результаты гистологического исследования соскобов эндометрия в динамике лечения в группах наблюдения.

Гистологическая картина соскоба из полости матки у женщин первой группы демонстрировала признаки регрессирующей беременности с различной степенью выраженности отека и некроза стромы ворсин хориона, признаками серозного в 24,5% или гнойного в 13,2% воспаления децидуальной ткани, вплоть до дистрофии и некроза децидуальных клеток в 14,7% случаев наблюдения. После проведенной терапии по поводу регрессирующей беременности в группах наблюдения проводилось контрольное гистологическое исследование биоптата эндометрия.

Среди женщин первой А подгруппы, которым проведено в комплексе терапии ультразвуковое кавитационное

Таблица 1.  
Оценка микробиоты половых путей у обследованных женщин

	1-я группа женщины с регрессирующей беременностью (n=38)		2-я группа женщины с хроническим эндометритом (n=14)		Здоровые женщины (n=6)
	до орошения	после орошения	до орошения	после орошения	
Общая бактериальная масса (ОБМ)	6,5±0,51	5,9±1.12	6,1±1,35	5,7±0,2 **	6,7±0,2
Нормофлора					
Lactobacillus spp.	5,7±1,88	5,2±1,26 **	4,8±2,4 **	3,9±2,37**	6,69±0,144
<b>Факультативно-анаэробные (аэробные) микроорганизмы</b>					
Enterobacterium spp.	2,57±0,52	2,52±0,49	2,81±1,14	3,19±1,25	2,53±0,08
Streptococcus spp.	1,56±0,82	1,78±1,23	1,92±1,63	2,05±1,59	1,73±0,57
Staphylococcus spp.	2,2±0,89	1,63±1,23	2,03±0,91	1,67±1,42	1,61±1,86
<b>Облигатно-анаэробные микроорганизмы</b>					
Gardnerellavaginalis/Prevotellabivia/ Porphyromonas spp.	3,22±1,1 **	1,89±1,38 *	2,75±2,01	3,38±2,41	2,16±0,13
Eubacterium spp.	3,71±1,22	2,7±1,49 *	3,34±1,51	3,42±1,49	2,7±0,144
Sneathia spp./Leptotrihia spp./ Fusobacterium spp.	1,42±1,28	0,48±0,73 ***	1,31±1,11	2,71±2,5	1,53±0,565
Megasphaera spp./Veilonella spp./ Dialister spp.	2,37±1,32	1,89±1,38	2,09±1,18	1,89±2,2	2,09±0,161
Lachnobacterium spp./Clostridium spp.	2,57±1,02	1,69±1,34 √	2,59±1,18	2,33±0,85	2,13±0,51
Mobiluncusspp./Corynebacterium spp.	2,88±0,83	2,38±1,03	2,65±1,04	2,36±1,16	2,33±0,52
Peptostreptococcus spp.	2,12±1,52 **	1,68±1,62 **	1,95±1,39 **	1,85±1,66 **	0
Atopobiumvaginae	0,22±0,52	0,44±0,66	0,25±0,51	0	0
<b>Микоплазмы</b>					
Mycoplasma (hominis+genitalium)	0	0	0	0	0
Ureaplasma (urealyticum+parvum)	1,45±2,03	0,95±1,61	1,36±1,91	1,59±2,2	0
<b>Дрожжеподобные грибы</b>					
Candida spp.	2,11±0,6	2,34±0,43	2,04±0,58	1,53±1,04	2,6±0,5

Примечание \* — статистически значимые различия между 1-й и 2-й группами,  $p \leq 0,05$ ;

\*\* — статистически значимые различия между основными группами и группой контроля  $p \leq 0,05$ ; √ — различия на уровне тенденций между 1-й и 2-й группами

орошение полости матки, наблюдались наилучшие результаты лечения.

Гистологическая картина, соответствующая ранней стадии фазы пролиферации без признаков воспалительной реакции стромы отмечалась в 66,7%.

У 16,6% женщин данной подгруппы эпителий желез эндометрия соответствовал фазе пролиферации, однако наблюдалась стромальная лимфоидная инфильтрация различной степени выраженности, у 16,7% сохранялась деци-

дуализация стромы, гистологическая картина не соответствовала фазе менструального цикла.

В сравнении с этими данными, в подгруппе В пациенток с регрессирующей беременностью, которым проводилась

Таблица 2.

Динамика медиаторов воспалительного ответа в сыворотке крови на фоне УЗКО полости матки

	1-я группа — женщины с регрессирующей беременностью (n=38)		2-я группа — женщины с хроническим эндометритом (n=14)		Здоровые женщины (n=6)
	до орошения	после орошения	до орошения	после орошения	
CRP	0,08±0,004 **	0,047±0,003 ##	0,18±0,044 **	0,043±0,003 **	0,015±0,005
IL-4	6,1±1,1 **	1,44±0,12 *	4,48±1,0 **	3,01±0,25	0,03±0,05
IL-6	5,52±0,04#	0,68±0,11 * ##	5,78±0,79	6,51±0,24	11,4±0,8
IL-8	56,1±4,1	44,01±4,9	49,9±5,04	11,8±1,3# * **	68,9±3,4
TNF-α	4,98±2,73 **	2,89±1,36 #	5,71±2,8 **	5,03±2,64 **	1,68±0,32
IFN-γ	24,9±8,24 ##	5,66±1,34 # **	24,3±5,7 ##	3,94±1,65 # **	15,08±6,4

Примечание \* —  $p \leq 0,05$  до и после лечения; \*\* —  $p \leq 0,05$  между основными группами и группой контроля; # —  $p \leq 0,01$  до и после лечения; ## —  $p \leq 0,01$  между основными группами и группой контроля

терапия без кавитационного орошения полости матки, гистологическая картина ранней стадии фазы пролиферации без признаков стромальной лимфоидной инфильтрации отмечалась в 25,0%, картина эпителия желез эндометрия в фазе пролиферации со стромальной лимфоидной реакцией наблюдалась в 12,5% случаев, децидуализация стромы эндометрия наблюдалась в 6,25% случаев. Гистологическая картина атрофического эндометрита выявлена у одной пациентки (6,25%), кистозного эндометрита — у двух пациенток (12,5%), в 37,5% случаев наблюдения выявлена гистологическая картина гипертрофического эндометрита.

В группе женщин с хроническим эндометритом частота восстановления гистологической картины до полного соответствия фазе менструального цикла без признаков воспалительной реакции стромы составила 34,1%; в 20,7% отмечались лимфоидная инфильтрация стромы, картина атрофического эндометрита выявлена в 16,7% наблюдений, картина кистозного эндометрита в 7,14% случаев, гипертрофический эндометрит сохранялся у 21,4% женщин.

В контрольной группе большинство женщин демонстрировали гистологическую картину эпителия желез в фазе ранней пролиферации (83,3%), у остальных пациенток на фоне соответствия развития желез эндометрия

фазе менструального цикла отмечалась единичная лимфоидная инфильтрация стромы.

В результате молекулярно-генетического анализа микрофлоры половых путей у большинства (76,3%) женщин с регрессирующей беременностью был диагностирован нормоценоз. Однако на фоне преобладания лактобацилл были выявлены условно-патогенные бактерии (*Gardnerellavaginalis*, *Leptotrihaspp*, *Megasphaeraspp*, *Mobiluncusspp*, *Atopobiumvaginae*), у которых доказана высокая специфичность для бактериального вагиноза (табл. 1). Дисбиоз был выявлен у 9 пациенток и представлен в 10,5% случаев умеренным анаэробным дисбиозом и в 13,2% случаев выраженным анаэробным дисбиозом. После применения метода кавитационного орошения полости матки были определены достоверные отличия в структуре микробиоты: снизилось содержание облигатно-анаэробных микроорганизмов — *Gardnerellavaginalis*, *Prevotellabivia*, *Porphyromonasspp*, *Eubacterium spp*, *Sneathiaspp*, *Leptotrihaspp*, *Fusobacterium spp*, *Peptostreptococcuspp*. Не имели различий в количественных показателях после орошения *Megasphaeraspp*, *Veilonellaspp*, *Dialisterspp*, *Atopobiumvaginae*.

Количественные показатели факультативно-анаэробных микроорганизмов не имели достоверных различий

до и после орошения и не превышали количественных показателей нормофлоры.

Урогенитальные микоплазмы и дрожжеподобные грибы рода *Candida* были определены в структуре микробиоты в количествах, не превышающих нормофлору, и не имели достоверных различий до и после применения метода.

Изучение микробиоты у женщин 2-й группы показало наличие нормоценоза всего в 35,7% случаев, умеренного и выраженного дисбиоза — 42,9 и 21,4% случаев соответственно. Применение метода орошения у данной группы пациенток не вызывало изменений в содержании лактобактерий, факультативно-анаэробных микроорганизмов, урогенитальных микоплазм, грибов рода *Candida*.

Анализ структуры изменений количества облигатных анаэробов показал, что после применения метода у пациенток с хроническим эндометритом отсутствовал *Atopobiumvaginae*, который является маркером хронического рецидивирующего бактериального вагиноза, и имелась тенденция к снижению *Peptostreptococcus spp* (табл. 1).

Нами проведена оценка реакции иммунной системы на проводимое кавитационное орошение полости матки в программе реабилитации женщин с регрессирующей беременностью. Изучению подверглись основные медиаторы

воспалительного ответа — острофазовые белки и система цитокинов.

У пациенток обеих групп было выявлено повышение относительно здоровых женщин концентрации маркера биологической реакции воспаления, С-реактивного белка в 5 и 11 раз соответственно. После проведения лечения уровень CRP снижался в обеих группах женщин, оставаясь достоверно повышенным относительно группы контроля.

При исследовании медиаторов межклеточного взаимодействия в сыворотке крови женщин основных групп до проведения лечения были выявлены характерные общие признаки. Помимо повышения уровня провоспалительных факторов TNF- $\alpha$  и IFN- $\gamma$ , наблюдалось увеличение продукции противовоспалительного медиатора IL-4. Повышение в крови пациенток основных групп уровней провоспалительных цитокинов отражает инициацию каскада воспалительных реакций на системном уровне. Достоверных различий в уровнях IL-6 и IL-8 у пациенток основных групп и группы контроля не выявлено.

Проведение орошения различным образом повлияло на уровни медиаторов в сыворотке пациентов 1-й и 2-й групп. После терапевтического воздействия у женщин с регрессирующей беременностью снизились уровни всех исследованных цитокинов, кроме IL-8. Так, содержание IL-4 снижалось в 4,2 раза, IL-6 — в 8,1 раза, уровни TNF- $\alpha$  и IFN- $\gamma$  снизились в 1,7 и 4,4 раза соответственно (табл. 2). У женщин с хроническим эндометритом, аналогично пациенткам 1-й группы, происходило

снижение в 6 раз уровня IFN- $\gamma$ . В отличие от женщин с регрессирующей беременностью у пациенток с хроническим эндометритом отмечено достоверное снижение концентрации IL-8, который является медиатором воспалительного ответа организма на бактериальные агенты (табл. 2).

#### Выводы

Использование метода кавитационного орошения полости матки у женщин с регрессирующей беременностью приводит к восстановлению окна имплантации за счет нормализации морфофункциональной структуры эндометрия, снижения локального уровня первичных медиаторов воспалительного ответа, нормализации микробиоты половых путей без воздействия на уровень лактобактерий.

Наилучших результатов в плане восстановления морфофункциональной структуры эндометрия удалось добиться, используя метод в первом цикле после выскабливания эндометрия по поводу неразвивающейся беременности.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Сидельникова В.М. Невынашивание беременности — современный взгляд на проблему. — Рос. вестн. акуш.-гинекол.; 2007; 2: 62-4.
2. Спирина Ю.В. Комбинированная терапия хронического эндометрита у женщин с бесплодием и невынашиванием беременности: автореф. ... дис. канд. мед. наук. — Томск, 2009. — 23 с.
3. Сухих Г.Т., Шуршалина А.В. Хронический эндометрит. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010.

4. Тетрашвили Н.К., Сидельникова В.М., Верясов В.М. и др. Роль системы цитокинов в патогенезе привычного выкидыша и преждевременных родов. — Вестник Рос. ассоц. акуш.-гинекол.; 1999; 3: 37-45.

5. Чаплинский В.В. Клинико-экспериментальное изучение действия ультразвуковой кавитации на микроорганизмы. — Ортопедия, травматология и протезирование; 1985; 8: 29-32.

6. Materials of XVIII FIGO Congress of Gynecology and Obstetrics (Kuala Lumpur, Malaysia, 5-10th Nov 2006).

7. Cravello L., Porcu G, D'Ercole C. et al. Identification and treatment of endometritis. *Contracept Fertl Sex* 2001; 25(7): 585-586.

8. Disep, B. Immunohistochemical characterization of endometrial leucocytes in endometritis / B. Disep, B.A. Innes, H.R. Cochrane // *Histopathology*, 2004. — Vol. 45, № 6. — P. 625-632.

9. Elami-Suzin M. Role of natural killer cells in normal pregnancy and recurrent pregnancy loss. / Elami-Suzin M., Mankuta D. / *Harefuah*. 2007. — Vol. 146, № 2. — P. 140-144.

10. Salamonsen L.A. Cytokines and chemokines during human embryo implantation: roles in implantation and early placentation / Salamonsen L.A., Hannan N.J., Dimitriadis E. / *Semin. Reprod. Med.* 2007. — Vol. 25, № 6. — P. 437-444.

11. Serena T., Lee S.K., Lam K., Attar P., Meneses P., Ennis W. The impact of noncontact, nonthermal, low-frequency ultrasound on bacterial counts in experimental and chronic wounds. *Ostomy Wound Manage* 2009; 55: 22-30.