

Преграavidарная подготовка: современные аспекты и новые технологии диагностики и лечения на основе лазерной рамановской спектроскопии и фотоиммунной терапии

В.М.Зуев¹, М.Т.Александров², Е.А.Калинина³, В.И.Кужушкин⁴, А.И.Ищенко¹, Т.А.Джибладзе¹

¹ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова Минздрава России;

²Кафедра акушерства и гинекологии с курсом перинатологии ФГАОУ ВО РУДН, Москва;

³ФГБУН Институт физики твердого тела Российской академии наук, МО;

⁴ООО «Научно-клинический центр реабилитации женского здоровья», Москва

Резюме

Разработана уникальная высокоэффективная и не имеющая аналогов комплексная медицинская технология (методики и аппаратура) для лазерной раман-спектральной диагностики и одновременного лечения воспалительно-дистрофических и гормональнозависимых заболеваний органов репродуктивной системы у женщин на основе их физико-химической фотоактивации (лазерное внутриматочное облучение и препарат Фотостим).

Высокоточная и информативная онлайн-диагностика (скрининг и мониторинг) метаболических и морфометрических характеристик воспалительных и онкологических заболеваний женских половых органов (аналогов не выявлено) сравнима с данными гистологических исследований на 80%.

Сокращение времени диагностики по сравнению с традиционными исследованиями (биопсийный материал) – практически в 200 раз (диагностика с помощью лазерной рамановской спектроскопии – 1–2 мин, результат биопсии – 8–10 дней). Впервые – наступление беременности у женщин, страдающих длительным бесплодием (более 5 лет) и имевших от 2 до 12 неудачных программ экстракорпорального оплодотворения и переноса эмбрионов в 36–40% случаев.

Ключевые слова: преграavidарная подготовка эндометрия, экстракорпоральное оплодотворение, лазерная рамановская люминесцентная спектроскопия, фотоиммунная терапия.

Pregravid preparation: current aspects and new technologies of diagnosis and treatment on the basis of laser Raman spectroscopy and photo-immune therapy

V.M.Zuev, M.T.Aleksandrov, E.A.Kalinina, V.I.Kukushkin, A.I.Ischenko, T.A.Dzhibladze

Summary

A unique high-performance, unparalleled integrated medical technology (methods and apparatus) for laser Raman spectral diagnosis and simultaneous treatment of inflammatory and degenerative and hormone-dependent diseases of the reproductive system in women on the basis of their physico-chemical has been developed. Precise and informative on-line diagnostics (screening and monitoring) of metabolic and morphometric characteristics of inflammatory diseases and cancer of female genital mutilation is comparable with the data of histological studies by 80%. Diagnostics takes less time when compared with conventional studies (biopsies) by almost 200 times (diagnosis using laser Raman spectrography – 1-2 min, the biopsy – 8-10 days). For the first time pregnancy in women with prolonged infertility (over 5 years) and having from 2 to 12 unsuccessful programs of in vitro fertilization and embryo transfer in 36-40% of cases comes.

Key words: pregravid preparation of the endometrium, in vitro fertilization, laser Raman spectroscopy of fluorescent, photo-immune therapy.

Сведения об авторах

Зуев Владимир Михайлович – д-р мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии №1 ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова.

E-mail vlzuev@bk.ru

Александров Михаил Тимофеевич – д-р мед. наук, проф., зам. дир. ООО «НКЦ реабилитации женского здоровья», E-mail alex_mta@mail.ru

Калинина Елена Андреевна – д-р мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии ФГАОУ ВО РУДН, дир. клиники ВРТ «Арт-Эко»

Кужушкин Владимир Игоревич – мл. науч. сотр. ФГБУН Институт физики твердого тела РАН

Ищенко Анатолий Иванович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии №1 ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова

Джибладзе Теа Амирановна – д-р мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии №1 ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова

Наступление беременности и ее развитие во многом определяются состоянием эндометрия, адекватностью циклических превращений – пролиферацией и секрецией, многочисленными морфологическими и функциональными локальными и системными изменениями.

Предимплантационная перестройка эндометрия охватывает изменения во всех отделах многокомпонентной системы – в железистом эпителии, строме, основном веществе, сосудах и нервных структурах. Наиболее важными механизмами, обеспечивающими условия для имплантации, являются развитая капиллярная сеть, микроциркуляция, оксигенация тканей, пролиферативная активность клеток эпителия и стромы, метаболизм и готовность нейрорецепторного аппарата эндометрия. Известно, что происходящие в эндометрии процессы многогранны и наблюдаются в объектах разных уровней организации – клеточного, молекулярного, тканевого, органного уровней. В них принимают участие фибробласты, стволовые, тучные клетки, Т- и В-лимфоциты, натуральные киллерные (NK) клетки, моноциты-макрофаги и др. Локальные клеточные и молекуляр-

ные взаимоотношения в эпителии и строме, а также межклеточные взаимодействия осуществляются через межклеточное вещество, факторы роста, про- и противовоспалительные цитокины (VEGF, фактор некроза опухоли α , интерферон- γ , интерлейкин-1, 6, 8, 10 и т.д.) [1].

В регуляции локального гемостаза участвуют тканевой фактор, ингибитор тканевого активатора плазминогена 1-го типа, лиганд CD-40 – аналог фактора некроза опухоли. Этот белок стимулирует также экспрессию хемокинов, интерлейкинов, противовоспалительных адгезивных молекул, P- и E-селектинов [2].

Основой несоблюдения условий для имплантации являются сосудистые нарушения, которые связаны как с локальным и системным воспалением, так и с гиперкоагуляцией, избытком образования тромбина, подавлением продукции антикоагулянтных белков и ингибиторов прокоагулянтных протеаз, подавлением системы фибринолиза [3]. Формирование микротромбозов в тканях эндометрия приводит к разной степени гипоксии тканей.

Перечисленные лишь некоторые механизмы преграavidарной трансформации эндометрия наглядно демонстри-

руют всю ее многогранность и сложность. Очевидно, что в случае ненаступления беременности естественным путем при отсутствии прочих причин или после проведения программы экстракорпорального оплодотворения и переноса эмбриона (ЭКО и ПЭ) определить причину несостоятельности эндометрия довольно сложно. Как правило, определение факторов роста, цитокинов, специфических белков является предметом научных исследований и не распространено в широкой практике. Поэтому большинство клиницистов в повседневной практике оценивают морфологическое состояние эндометрия по данным гистологического исследования эндометрия, а функциональное – по данным динамического ультразвукового исследования (УЗИ) и доплерометрии.

Морфологическое исследование эндометрия, как правило, является основополагающим в постановке диагноза. Главная проблема заключается в том, что для исследования необходим материал, который получается в результате биопсии или выскабливания стенок полости матки. Эти мероприятия являются инвазивными и влекут за собой отрицательные последствия: травматическое повреждение и разрушение рецепторного аппарата и сосудистого русла, активацию воспаления и др. Как правило, кюретаж выполняется в условиях стационара с внутривенной анестезией. Биопсию эндометрия целесообразно производить под гистероскопическим наблюдением. В амбулаторных условиях это возможно при офисной гистероскопии. Однако биоптат может быть поверхностным и содержать только эпителиальный компонент.

Менее агрессивной является биопсия эндометрия с помощью аспирационной кюретки Pipelle de Cornier. Однако такой забор материала выполняется вслепую и может не отражать реальную морфологическую картину.

В последнее время все чаще стали прибегать к иммуногистохимическому исследованию с целью верификации хронического эндометрита и определения состояния рецепторов к половым стероидам. Метод является важным дополнением к морфологической характеристике эндометрия и помогает более полно интерпретировать клиническую картину. Однако субстратом для исследования также является ткань эндометрия, полученная в результате традиционного выскабливания.

Учитывая роль системы гемостаза в генезе нарушений имплантации, все чаще стали выполнять диагностику наследственной и приобретенной мультигенной формы тромбофилии, определение локального гемостаза и внутрисосудистых факторов свертывания крови.

Рутинным обследованием является диагностика инфекционных факторов – полимеразная цепная реакция и микробиологическое исследование.

Таким образом, подготовка эндометрия к имплантации представляет собой сложный многофакторный процесс локальных клеточных, сосудистых и эндотелиальных взаимодействий, результатами которых являются изменение локального кровотока и активация иммунных реакций. Разные патологические состояния, и прежде всего воспаление, сопровождаются нарушением кровотока, пролиферации клеток и метаболизма, активацией многочисленных иммунных реакций, что неизбежно приводит к нарушению имплантации.

Возможность неинвазивной диагностики состояния эндометрия в норме и при патологии открывает широкие перспективы как в репродуктивной медицине, так и в акушерстве и гинекологии в целом.

В последние годы в результате проведенных фундаментальных научных исследований разработаны и внедрены в медицинскую практику экспресс-технологии рамановской спектроскопии.

Рамановский метод экспресс-анализа тканей и органических веществ основан на явлении неупругого рассеяния света, которое обусловлено неупругими столкновениями световых квантов (фотонов) с нейтральными возбуждениями исследуемого вещества. При таком столкновении спектр рамановского рассеяния органических молекул состоит из линий, отвечающих деформационным и валентным колебаниям химических связей углерода с другими

Рис. 1. Общий вид ЛРД-аппаратуры и графическое изображение полученных результатов.



элементами, как правило, водородом, кислородом и азотом, а также характеристическим колебаниям разных функциональных групп (гидроксильной – OH, аминогруппы – NH₂ и т.д.). Поскольку в органических молекулах имеется большое количество вращательных и колебательных степеней свободы, то они все проявляются в спектре рамановского рассеяния света в виде набора линий, каждая из которых характеризуется индивидуальным спектральным положением и относительной интенсивностью. В сочетании с уже известной флюоресцентной технологией именно этот набор спектральных характеристик дает возможность говорить о рамановском «отпечатке пальцев» органической молекулы и позволяет проводить анализ веществ и тканей, расшифровывать состав смесей [4, 5].

С помощью прибора «ИнСпектр» (рис. 1) в течение 1 с производится измерение спектра неизвестного вещества, ткани или иного биологического объекта, измерение спектрального положения и относительных интенсивностей рамановских линий молекулярных колебаний – «отпечатков пальцев» исследуемого вещества или ткани, поиск и сравнение «отпечатков пальцев» со спектральной базой данных известных веществ и тканей. Для повышения чувствительности и информативности метода и объективного анализа микродоз исследуемых веществ группой ученых Института физики твердого тела РАН разработаны специализированные SERS-подложки и технологии, повышающие чувствительность в 10⁴–10⁷ раз в зависимости от объекта исследования. На этой основе создана база данных для обеспечения экспресс-индикации и дифференциации объектов медицинского и промышленного назначения.

Лазерная раман-люминесцентная диагностика (ЛРД) и одномоментная биостимулирующая терапия позволяют проводить:

- индикацию клеточной пролиферативной активности эндометрия (оценивается по показателям нормированной интенсивности флюоресценции тканей эндометрия);
- оценку интенсивности микроциркуляции (оценивается по показателям обратно отраженного сигнала лазерного излучения);
- оценку интенсивности аэробного и анаэробного метаболизма (оценивается по показателям индекса аэробности);
- оценку нормальных и измененных тканей при воспалительных и неопластических процессах (доброкачественных и злокачественных);
- мониторинг клеточных и тканевых изменений, оценку эффективности лечения.

Указанные характеристики отражают морфологические, метаболические и функциональные изменения в эндометрии.

Цель исследования

Определение возможностей и эффективности лазерной раман-люминесцентной спектроскопии для диагностики морфофункциональных нарушений эндометрия и повышение его регенеративной и функциональной способности с помощью лазерной фотоиммунной терапии.

Рис. 2. ЛРД-характеристика нормального эндометрия.

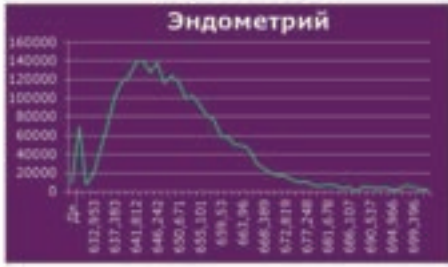


Рис. 3. ЛРД-характеристика хронического эндометрита.

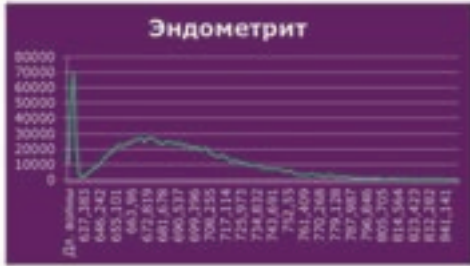
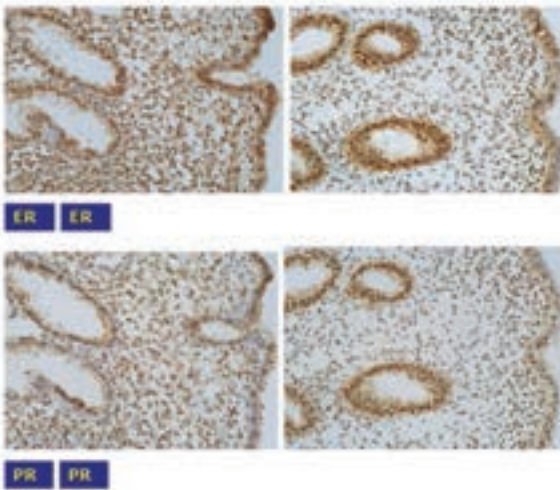


Рис. 4. Иммуногистохимия. Экспрессия рецепторов к эстрогенам и прогестерону в эндометрии женщин до и после лечения.



Материалы и методы

В обследовании участвовали всего 968 пациенток с неудачными программами ЭКО и ПЭ в анамнезе.

В исследование вошли 340 пациенток в возрасте от 28 до 47 лет, у которых в анамнезе было от 2 до 12 неуспешных программ ЭКО. Из них у 315 (92,6%) был диагностирован хронический эндометрит, подтвержденный морфологически. У 25 (7,4%) женщин признаков хронического воспаления не было, а отсутствие циклических изменений в эндометрии было обусловлено, вероятно, гормональной дисфункцией разного генеза.

Комплексное обследование включало цитоморфологические, иммуногистохимические, доплерометрические исследования, УЗИ, а также мини-гистероскопию (МГС) и оперативную гистероскопию по показаниям.

С целью экспресс-диагностики и оценки морфофункционального состояния эндометрия, его лечения и мониторинга проведенного воздействия применяли ЛРД и фотомунную терапию.

В качестве базовой лечебно-диагностической установки использовали программно-аппаратный комплекс, состоящий из лазерного излучателя с длиной волны 0,63 мкм и выходной мощностью 5–15 мВт, спектрометра для регистра-

ции и индикации ЛКД-характеристик тканей (флюоресцентная составляющая), аппарата NO-терапии «ПЛАЗОН», держателя световолоконного датчика (экстра- и интракорпоральная флюоресцентная диагностика воспалительных и онкологических заболеваний органов малого таза и одномоментное внутриматочное облучение тканей эндометрия), лазерного излучателя с блоком питания, компьютера со встроенным спектрометром, программного продукта; см. рис. 1.

С диагностической целью определяли спектральную характеристику эндометрия в трех разных точках (дно, середина полости матки, нижняя треть и область внутреннего зева матки). В качестве эталона брали реперную точку (внутренняя поверхность бедра). Затем определяли показатели аэробности (преобладающую микрофлору), показатели пролиферации и метаболизма, оценивали однородность развития и фазового преобразования эндометрия, производили забор материала для мазков, изучение мазков с помощью гигантского рамановского рассеяния на серебряных подложках. Определяли показатель отражения (интенсивность кровотока); рис. 2, 3.

В качестве ведущего критерия состояния оксигенации эндометрия использовали индекс аэробности. Индекс аэробности/анаэробности – отношение интенсивности флюоресценции на длине волны лазерного излучения 670 нм (±5 нм) к интенсивности флюоресценции на длине волны 700 нм (±5 нм).

Индекс аэробности нормального эндометрия – 1,2–1,7 относительных единиц (о.е.).

Индекс аэробности при морфофункциональной несостоятельности эндометрия – 0,95–1,1 о.е.

(Индекс аэробности радахлорофилла С составляет 2,2–2,5 о.е.)

Комплексное лечение включало использование препарата радахлорофилл С в течение 2–6 нед в зависимости от исходного морфофункционального состояния эндометрия и степени выраженности последствий воспаления и внутриматочное лазерное облучение эндометрия.

Контроль за накоплением препарата и его действием на эндометрий осуществляли с помощью рамановской люминесцентной спектроскопии (РЛС). После достижения накопления препарата до определенного уровня начинали лазерное внутриматочное облучение эндометрия. Разовые и суммарные дозы облучения выбирали индивидуально по совокупности исходных клинико-морфологических данных и результатов лазерной спектроскопии.

В отдельных случаях при глубоких нарушениях микроциркуляции в тканях эндометрия (при отсутствии регистрации кровотока в базальных и спиральных артериях при доплерометрии) в комплекс лечебных мероприятий включали NO-терапию на принципе обратной связи.

Женщинам, у которых в анамнезе была резекция одного или двух яичников по поводу доброкачественных опухолей яичников и эндометриом, а также с резко выраженным снижением гормональной активности яичников (старший репродуктивный возраст, длительное применение агонистов гонадотропинов, выраженное снижение овуляторного резерва и др.) после комплексной фотоиммунолазерной терапии и восстановления морфофункционального состояния эндометрия под контролем спектроскопии назначали комбинированную эстроген-гестагенную терапию.

Воздействие на эндометрий низкоинтенсивного лазерного излучения на фоне приема Фотостима приводило к увеличению объема сосудистого русла, улучшению кровоснабжения, микроциркуляции и оксигенации, активации пролиферативной активности эндометрия, его метаболизма, восстановлению рецепторного аппарата эндометрия.

Клинически это выражалось в увеличении (нормализации) продолжительности и объема менструального кровотечения, увеличении толщины эндометрия и появлении его секреторной трансформации во II фазу цикла, появлении трехслойности эндометрия по данным УЗИ, регистрации кровотока в базальных, спиральных и аркуатных артериях при изначальном его отсутствии, улучшении или нормализации общего кровотока в сосудах матки и яичников.

Результаты и обсуждение

Анализ данных анамнеза показал, что 296 (87,05%) пациенток имели беременности, но прервали их по желанию 1 или 2 раза, т.е. имели искусственные аборты. Первичное бесплодие было у 44 (12,9%), вторичное – у 270 (79,4%) женщин, кроме того, у 26 (7,6%) было привычное невынашивание беременности (неразвивающиеся беременности – от 2 до 4) или самопроизвольные выкидыши.

Помимо выскабливаний матки по поводу прерывания беременности и неразвивающейся беременности 38 (11,2%) пациенток имели диагностические выскабливания. Таким образом, абсолютное большинство (98,25%) женщин имели, как правило, повторные выскабливания матки. Это еще раз подтверждает значимость выскабливания полости матки в качестве травмы эндометрия в генезе хронического эндометрита, последующей его морфофункциональной несостоятельности и утраты способности к имплантации.

11 (3,2%) женщин во время предыдущих родов имели осложнения в послеродовом и раннем послеродовом периодах – частичное плотное прикрепление плаценты и кровотечения, по поводу чего производилось ручное отделение плаценты или выскабливание стенок послеродовой матки.

Инфекции, передаваемые половым путем, были в анамнезе только у 37 (10,88%) женщин, несмотря на то, что им придают весьма важную роль в возникновении хронического эндометрита.

Хронические воспалительные заболевания придатков матки – сальпингиты и сальпингоофориты – были в анамнезе у 127 (37,36%) женщин. Среди других гинекологических заболеваний имели место аденомиоз – у 42 (12,4%), миома матки – у 26 (7,6%), синдром поликистозных яичников – у 23 (6,8%) пациенток. Полученные результаты лишь подтверждают ведущую роль воспалительных заболеваний органов малого таза в развитии морфофункциональной несостоятельности эндометрия.

Разные оперативные вмешательства перенесли 90 (26,4%) женщины: лапароскопии, сальпингоовариолизис или адгезиолизис – 9 (2,6%), двустороннюю тубэктомия – 17 (5%), миомэктомию – 14 (4,1%), эмболизацию маточных артерий (ЭМА) по поводу миомы матки – 3 (0,8%) пациентки. Примечательно, что из трех женщин с ЭМА двое впоследствии подверглись лапароскопической миомэктомию. Необходимо отметить состояние полости матки и эндометрия у пациенток, перенесших ЭМА. У всех у них полость матки при МГС была в виде узкого тоннеля диаметром 5–8 мм, с выраженным развитием фиброзного процесса: циркулярными фиброзными кольцами, резко выраженной гипоплазией эндометрия в 1 и 2-м циклах. Клинически резко выраженный гипоменструальный синдром.

Важно отметить, что операции на яичниках (одно- или двусторонняя резекция, удаление доброкачественных опухолей) были выполнены у 57 (16,8%) пациенток. Именно у этих женщин было диагностировано снижение фолликулярного резерва по данным УЗИ, снижение антимюллерова гормона ниже 1,0 нг/мл.

В процессе обследования всем женщинам была выполнена МГС на 5–7-й и 21–22-й день менструального цикла. Во II фазу цикла МГС выполнялась некоторым женщинам с целью определения характера секреторной трансформации эндометрия при условии контрацепции или пациенткам с отсутствием маточных труб.

В результате фиброзные изменения – коагулирование наружного зева разной степени (до 0,5–1,0 мм в диаметре), стриктуры, синехии в разных отделах цервикального канала – были обнаружены у 24 (7,0%) пациенток, деформации и фиброзные изменения внутреннего зева – у 43 (12,6%), синехии в полости матки – у 19 (5,6%) женщин. Всем пациенткам с фиброзно-рубцовыми изменениями экзо- и эндоцервикса, полости матки были произведены хирургические пособия с помощью CO₂, Nd-YAG, Ho-YAG-лазеров: рассечение, иссечение рубцовой ткани, формирование наружного зева и цервикального канала. В послеоперационном периоде проводились реабилитационные мероприятия с использованием лазерного излучения, NO, и других видов физиотерапии.

У 38 (11,1%) женщин были обнаружены полипы эндометрия, у 21 (6,2%) – гиперплазия эндометрия. Этим пациент-

Рис. 5. Эхографическая картина эндометрия у пациентки Н. до лечения (несоответствие М-эхо дню менструального цикла) и снижения кровотока в базальных и спиральных артериях (не картируются сосуды).

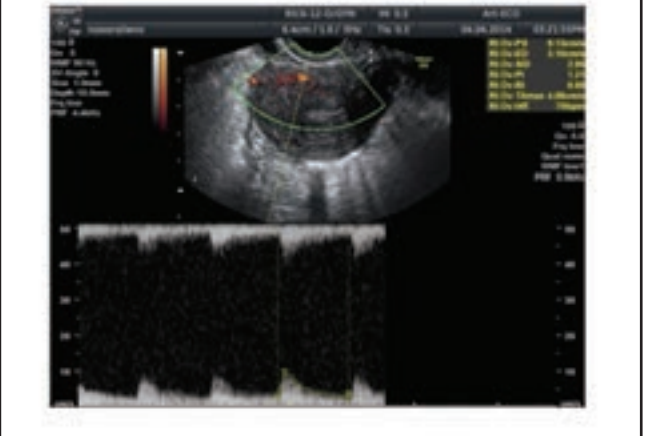


Рис. 6. Графическое изображение нормированных показателей ЛРС (флуоресцентная составляющая) у пациентки до лечения.

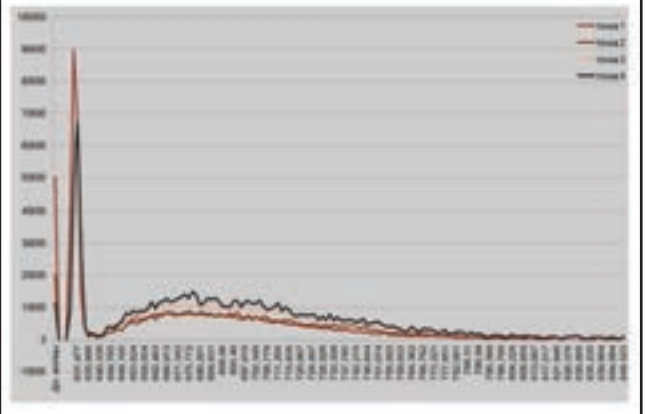
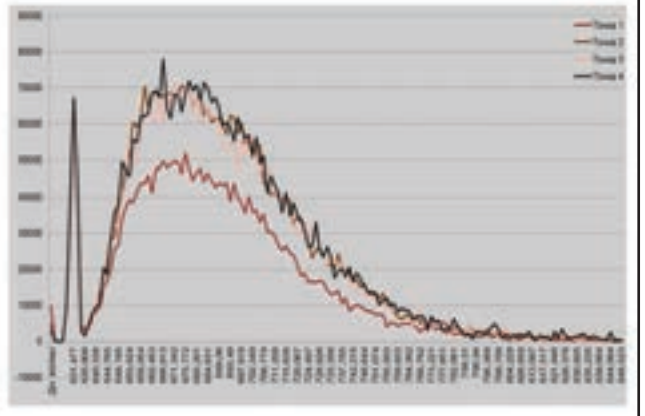


Рис. 7. Увеличение ЛРС-показателей эндометрия и их структурно-метаболическая реабилитация характеризуют функциональное восстановление тканей эндометрия, их готовность к программе ЭКО и ПЭ.



кам было произведено либо удаление изолированных полипов с помощью лазерного излучения и резектоскопии, либо выскабливание эндометрия с последующим гистологическим выскабливанием в случае диффузной гиперплазии. При морфологическом исследовании были верифицированы железистый и железисто-фиброзный полипы эндометрия и железистая и железисто-кистозная гиперплазия эндометрия преимущественно очагового характера.

У 1 женщины была диагностирована полиповидная миомная гиперплазия эндометрия с признаками атипичности (А.И.Карселадзе, 2014). Эта пациентка, учитывая отсутствие

беременностей, проходила курс гормональной терапии с последующим выскабливанием, гистологическим исследованием материала с положительным результатом лечения.

При иммуногистохимическом исследовании (выполнено 36 пациенткам) наблюдалось снижение количества эстроген- и прогестеронзависимых рецепторов как в эпителии желез, так и в строме (рис. 4).

При УЗИ у всех (100%) женщин имело место несоответствие толщины эндометрия фазе менструального цикла: в I фазу средняя толщина составила 3,4±0,13 мм, во II – 5,6±0,11 мм (рис. 5).

По данным доплерометрии изменения кровотока были выявлены у 318 (93,5%) женщин, при этом наиболее частым проявлением оказалось снижение уровня кровотока в базальных, спиральных, радиальных артериях. У 56 (16,5) пациенток кровотоков на этом уровне не лоцировался. Реже наблюдалось снижение кровоснабжения в маточных и яичниковых артериях (см. рис. 5).

Всем (100%) женщинам до лечения, после I этапа (использование Фотостима) и после комплексной фотоиммунной терапии (внутриматочное облучение эндометрия лазерным излучением) проводилась лазерная раман-люминесцентная диагностика эндометрия. Учитывая простоту и неинвазивность диагностики (время выполнения менее 1 мин и время расшифровки не более 1 мин), метод использовался в качестве мониторинга лечения и установления момента готовности эндометрия к выполнению программы ПЭ (рис. 6).

В результате исследования у подавляющего большинства – 326 (95,9%) больных – было отмечено снижение показателей структурно-функционального состояния эндометрия разной степени – от незначительного и умеренного до резко выраженного, и только у 14 из 340 (4,1%) пациенток показатели аэробности, пролиферации, метаболизма и структурно-функциональной однородности были в пределах нормальных значений. Показатели пролиферации (нормированные показатели интенсивности флюоресценции) при первичном обследовании в среднем составили $5 \times 10^6 - 10^7$ о.е., аэробности – $1 \pm 0,05$ о.е., метаболизма – $2 - 3 \times 10^4$ о.е.

Особенностью при обследовании с использованием РЛС явилось то, что у 12 (3,5%) женщин было отмечено несоответствие клинического проявления хронического эндометрита, данных МГС, УЗИ с доплерометрией и спектроскопией. Так, при отсутствии патологических признаков при МГС, явных признаков патологии при УЗИ и доплерометрии были выявлены существенные изменения пролиферации, оксигенации и метаболизма эндометрия по данным спектроскопии. И напротив, при доплерометрии было отмечено снижение кровотоков или в маточной, или в яичниковой и базальных, и радиальных артериях, а спектральный анализ констатировал удовлетворительные значения микроциркуляции и оксигенации. Возможно, это отражает развитие коллатералей, которые обеспечивают дополнительную перфузию кислорода в ткани.

Проведенные исследования показали, что минимальная продолжительность приема радахлорофилла С для активации фотоиммунохимической терапии составила 12–14 дней. За это время проявляется достаточно выраженное самостоятельное активное действие Фотостима с точки зрения повышения аэробности, активации пролиферативной активности и метаболизма эндометрия. Контролем явились прежде всего данные спектроскопии (рис. 7). Пациенткам, у которых накопление препарата не достигало необходимого минимального уровня, показатели аэробности были ниже 1,05, рекомендовали продолжить прием Фотостима и только после достижения соответствующего уровня аэробности (1,06–1,08) начинали внутриматочное облучение эндометрия.

После двухнедельного приема Фотостима эти показатели составили $6 - 7 \times 10^7$ о.е., 1,1 о.е., $5 - 6 \times 10^4$ о.е. соответственно.

В результате лазерного облучения эндометрия показатели составили $8 - 9 \times 10^{7-8}$ о.е., 1,1 – 1,3 о.е., $14 - 20 \times 10^4$ о.е. соответственно (см. рис. 7, 8).

Таким образом, уже после приема Фотостима у большинства пациенток наблюдалось улучшение микроциркуляции,

Рис. 8. Динамика ЛРД-показателей до (нижние кривые) и после лечения (верхние кривые).

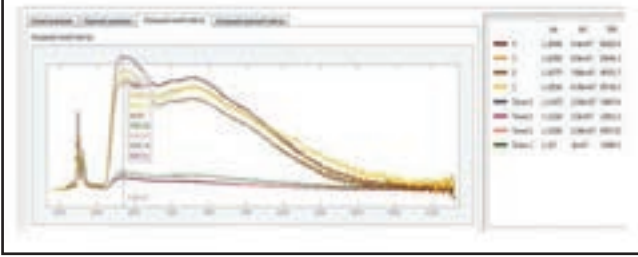


Рис. 9. Эхографическая картина эндометрия после лечения.

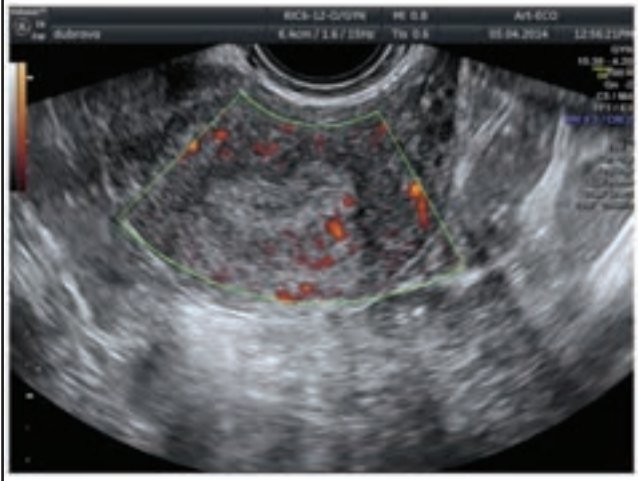
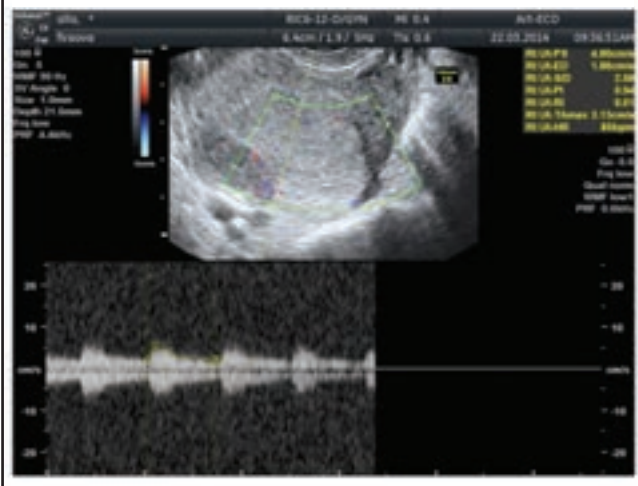


Рис. 10. Эхографическая картина восстановления кровотока в базальных и спиральных артериях.



пролиферации и метаболизма в эндометрии на 15–30% (см. рис. 8). А после комплексной терапии с использованием Фотостима и внутриматочного облучения эндометрия восстановление указанных показателей морфофункционального состояния эндометрия отмечено у 296 (87,0%) женщин, существенное улучшение – у 26 (7,6%) пациенток, незначительные изменения – у 18 (5,4%).

По данным УЗИ после комплексного лечения имело место существенное улучшение эхоструктуры эндометрия в I фазе цикла в виде структуризации, появления четких контуров, достоверное увеличение толщины эндометрия (с $5,6 \pm 0,1$ мм до $9,6 \pm 1,5$ мм) и нормализация его эхоструктуры (84,6%) во II фазу менструального цикла (рис. 9) При доплерометрии были выявлены улучшение кровотока в крупных сосудах и появление кровотока в базальных и радиальных артериях у 32 (9,4%) женщин (см. рис. 9, 10).

После завершения комплексной терапии по восстановлению структурно-функционального состояния эндометрия женщины вступали в программу вспомогательной репродуктивной технологии. При этом 305 (89,7%) женщинам была произведена заместительная гормональная терапия с последующим ПЭ, и 35 (10,3%) пациенткам были выполнены классические программы ЭКО со стимуляцией овуляции и ПЭ. В группе пациенток, которым был произведен криоперенос, имплантация наступила у 122 (40%) женщин, у 14 из них беременность прекратила развитие на сроке 4–6 нед. У 8 (2,4%) женщин была так называемая биохимическая беременность.

Из 3 женщин после ЭМА с выраженными фиброзными изменениями полости матки и выраженной гипоплазией эндометрия у 1 беременность наступила самостоятельно, и на момент написания данной статьи срок гестации составил 10 нед.

В группе женщин с классической программой ЭКО и ПЭ беременность наступила у 9 (25,7%).

Таким образом, разработанный метод лазерной раман-люминесцентной диагностики оказался высокоэффективным и полезным неинвазивным методом оценки структурно-функционального состояния эндометрия, в основном коррелирующим с известными методами морфологической и функциональной оценки состояния эндометрия – гистологическим и ультразвуковым. Вместе с тем проведенное исследование показало более широкие возможности: в режиме online одновременно оценивать и аэробность, и пролиферацию, и метаболизм, и микроциркуляцию, т.е. разные стороны патологического процесса. Будучи неинвазивной технологией, метод может воспроизводиться многократно, отражая динамику течения реабилитационного процесса (как положительную, так и отрицательную) и фиксировать наиболее близкое к физиологической норме состояние.

Метод комплексной фотоиммунной терапии также показал высокую эффективность в повышении регенеративной активности эндометрия, восстановлении структурно-функционального его состояния с целью подготовки к имплантации в неудачных программах ЭКО. Об этом свидетельствуют полученные результаты – наступление беременности у 122 (40%) женщин. Все эти женщины ранее прошли от 2 до 12 программ ЭКО и/или ПЭ без эффекта.

Отсутствие необходимости применения гормональных и других химических препаратов позволяет использовать этот метод в широкой практике.

Список использованной литературы

1. Светлаков А.В., Яманова М.В., Егорова А.Б., Михуткина С.В. Проблемы репродукции. 2000; 2: 16–8.
2. Здановский В.М., Анишина М.Б. Если вам нужен ребенок: руководство для врачей и больных. М., 1994; с. 27.
3. Струкова С.М. Биохимия. 2004; 69 (10): 1314–31.
4. Кукушкин В.И., Ваньков А.Б., Кукушкин И.В. Взаимосвязь гигантского усиления сигналов рамановского рассеяния и люминесценции на наноструктурированных металлических поверхностях. Письма в ЖЭТФ. 2013; 98 (6): 383–8.
5. Кукушкин В.И., Ваньков А.Б., Кукушкин И.В. К вопросу о дальности действия поверхностно-усиленного рамановского рассеяния. Письма в ЖЭТФ. 2013; 98 (2): 72–7.
6. Александров М.Т. Лазерная клиническая биофотометрия. М.: Техносфера, 2008; с. 553.
7. Березовский Ю.С. Арх. патологии. 2001; 1: 44.
8. Белоусов Д.М. Прегравидарная подготовка женщин с привычным невынашиванием беременности. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2007.
9. Борцовадзе Ш.Н., Джибладзе Т.А., Ищенко А.И. Значение офисной гистероскопии в диагностике маточного фактора бесплодия и лечении таких больных. Рос. вестн. акушера-гинеколога. 2012; 12 (35): 53–6.
10. Гузов И.И. Введение в медицину репродукции. Зачатие у человека. М., 1984.
11. Зув В.М., Александров М.Т., Кукушкин В.В. и др. Исследование спектральных характеристик органов малого таза у женщины и их клиническое значение. Онкогинекология. 2013; 3: 61–7.
12. Сидельникова В.М. Привычная потеря беременности. Триада-Х, 2002.
13. Сухих Г.Т., Шуришалина А.В. Хронический эндометрит: руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010.
14. Antiero M, Luttun A, Tjwa M, Carmeliet P. Throm Haemost 2003; 1 (7): 1356–7.
15. Chien LW, Au HK, Chen PL et al. Assessment of uterine receptivity by the endometrial-subendometrial blood flow distribution pattern in women undergoing in vitro fertilization embryo transfer. Fertil Steril 2002; 78: 245–51.