

*На правах рукописи*

**ЗОЛОЕВА ИРИНА АСЛАНБЕКОВНА**

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЭТАПНОГО ВОССТАНОВИТЕЛЬНОГО ЛЕЧЕНИЯ  
ПАЦИЕНТОК С ХРОНИЧЕСКИМ ЭНДОМЕТРИТОМ И  
РЕПРОДУКТИВНЫМИ НАРУШЕНИЯМИ**

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук по специальности:

3.1.33 – восстановительная медицина, спортивная медицина, лечебная физкультура, курортология и физиотерапия, медико-социальная реабилитация

Ессентуки, 2023

Работа выполнена на кафедре акушерства и гинекологии № 1 Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО СОГМА Минздрава России).

**Научный руководитель:**

**Цаллагова Лариса Владимировна**, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии № 1 ФГБОУ ВО СОГМА Минздрава России.

**Официальные оппоненты:**

**Пономаренко Геннадий Николаевич**, член-корреспондент РАН, заслуженный деятель науки Российской Федерации, доктор медицинских наук, профессор, генеральный директор ФГБУ «Федеральный научно-образовательный центр медико-социальной экспертизы и реабилитации им. Г.А. Альбрехта» Министерства труда и социальной защиты Российской Федерации (г. Санкт-Петербург).

**Куликова Наталья Геннадьевна**, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой физиотерапии ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (г. Москва).

**Ведущая организация:** ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Уфа)

Защита состоится \_\_\_\_\_ 2023 г. в \_\_\_\_\_ часов на заседании объединённого Диссертационного совета Д 999.237.02 при ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России и ФГБУ «Северо-Кавказский федеральный научно-клинический центр Федерального медико-биологического агентства» по адресу: 357500, Ставропольский край, г. Пятигорск, проспект Кирова, 30.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ СКФНКЦ ФМБА России по адресу г. Пятигорск, проспект Кирова, 30 и на сайте <http://www.skfmba.ru>.

Автореферат разослан « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2023 г.

Ученый секретарь  
Диссертационного совета Д 999.237.02,  
кандидат медицинских наук, доцент

Е.Н. Чалая

## ВВЕДЕНИЕ

**Актуальность исследования.** Президент России Владимир Путин в своем ежегодном послании Федеральному Собранию в 2020 г. назвал демографию основной проблемой России и обозначил основным направлением обеспечение устойчивого естественного роста численности населения страны к 2025 году.

Особое место в этом отношении занимает один из основных демографических показателей, рождаемость, которая в 2022 году снизилась на 6,9% в сравнении с 2021 годом. Следует отметить существенную роль хронического эндометрита (ХЭ) в развитии нарушений репродуктивного здоровья женщины [Радзинский В. Е. и др., 2020; Kimura F. et al., 2019; Wang, S. et al., 2022].

Ведущие специалисты России в области акушерства и гинекологии (Радзинский В. Е., Савельева Г. М., Серов В. Н., Сухих Г. Т. и др.) отмечают недостаточную терапевтическую результативность современной фармакотерапии хронических воспалительных заболеваний органов малого таза (ХВЗОМТ), что обуславливает поиск новых технологий восстановительного лечения данной когорты больных. Особенно этот вопрос актуален для пациенток, перенесших новую коронавирусную инфекцию COVID-19, существенно снижающей иммунореактивность организма, о чем свидетельствуют работы Л. В. Кречетова и соавт. (2021), М. V. Averyanova et al. (2022), R. Nagappan et al. (2021), I. M. Ryzhov et al. (2021).

В последние годы для восстановления репродуктивной функции женщин широко используются лечебные физические факторы (ЛФФ) [Куликова Н. Г. и др., 2021; Маланова Т. Б. и др., 2014-2020]. В многочисленных исследованиях приведены их саногенетические эффекты, приводящие к восстановлению и сохранению детородной функции [Гильмутдинова Л. Т. и др., 2015-2022; Цаллагова Л. В. и др., 2019-2022].

**Гипотеза исследования.** Этапное восстановительное лечение пациенток с ХЭ и репродуктивными нарушениями с применением ЛФФ с достижением на 1-ом этапе купирования воспалительного синдрома, коррекции иммунных и гемодинамических нарушений, на втором – восстановления гормонального фона женщины и микроциркуляции органов малого таза и на третьем – реверсии активности рецепторного аппарата эндометрия и предотвращения прогрессирования фибротического процесса возможно при последовательном и симультанном применении ЛФФ.

Хорошо известно, что комбинированное и симультанное воздействие ЛФФ обеспечивает существенное повышение эффективности лечения за счет синергизма и сенсбилизации к терапевтическому воздействию [Кайсинова А. С. и др., (2018-2023; Разумов А. Н., и др., 2021; Пономаренко Г. Н. и др., 2023)]. Именно использование физических факторов в соответствии с принципами синдромально-патогенетического подхода обеспечивает восстановление у

пациенток с ХЭ и репродуктивными нарушениями детородной функции, физического и психического здоровья.

**Степень разработанности темы исследования.** Вопросы восстановительного лечения больных ХЭ и репродуктивными нарушениями на сегодняшний день представлены в работах Л. Т. Гильмутдиновой и соавт. (2015-2019), М. В. Ипатовой и соавт. (2015-2020), В. Н. Серовым и соавт. (2018), Л. В. Цаллаговой и соавт. (2009-2022), С. С. Almeida et al. (2018). Однако следует отметить, что в российских клинических рекомендациях по воспалительным заболеваниям органов малого таза и женскому бесплодию недостаточно внимания уделено ЛФФ, несмотря на их доказанные в многочисленных исследованиях саногенетические эффекты при включении в программы восстановительного лечения пациенток с ХВЗОМТ.

С высокой эффективностью в прегравидарной подготовке используется последовательное применение ЛФФ. Так, Т. А. Дудниченко и соавт. (2018) была разработана трехмесячная схема лечения ХЭ, ассоциированного с бесплодием, перед проведением вспомогательных репродуктивных технологий с комбинированным применением фармакотерапии и физиотерапевтических методик. Авторами было показано, что применение данной схемы у пациенток вызывает редукцию болевого и воспалительного синдромов, коррекцию иммунных нарушений, восстановление регионарной гемодинамики, обуславливающих улучшение репродуктивной функции. На сегодняшний день пролонгированные схемы восстановительного лечения данной категории пациенток не в полной мере охватывают все патогенетические аспекты этого сложного заболевания.

**Цель исследования.** Оценить эффективность восстановительного лечения пациенток с хроническим эндометритом и репродуктивными нарушениями при применении трехэтапной программы с лечебными физическими факторами Республики Северная Осетия-Алания (РСО-А) для восстановления репродуктивной функции.

**Задачи исследования:**

1. Изучить заболеваемость хроническим эндометритом и репродуктивными нарушениями в Республике Северная Осетия-Алания, а также определить потребность в восстановительном лечении данной когорты женщин.

2. Исследовать динамику клинических показателей, параметров регионарной гемодинамики и иммунного статуса, микробиоценоза полости матки у женщин с хроническим эндометритом и репродуктивными нарушениями в ходе реализации трех этапов восстановительного лечения с применением внутриматочных инстилляций лекарственных препаратов, корпоральной и интравагинальной магнитолазерной терапии, а также электростимуляции, глинолечения.

3. Выявить влияние комплексной фармако- и бальнеофизиотерапии, в том числе лечебных физических факторов РСО-А, на восстановление менструального цикла, снижение активности рецепторного аппарата эндометрия и предотвращение прогрессирования фибролитического процесса у женщин с хроническим эндометритом и репродуктивными нарушениями.

4. Определить эффективность трехэтапной программы восстановительного лечения женщин с хроническим эндометритом и репродуктивными нарушениями по исходу физиологической беременности/или родовой функции.

**Научная новизна исследования.** Анализ заболеваемости ХЭ в РСО-А определил высокую потребность к проведению восстановительного лечения данной категории женщин.

Новизна настоящего исследования базируется на 3-х этапном применении ЛФФ, исходя из теоретических основ процесса саногенеза ХЭ и связанного с ним бесплодия: на 1-ом этапе использованы лечебные факторы, в большей степени направленные на элиминацию микробного компонента и подавление воспалительной реакции (внутриматочные инстилляци и МЛТ с интравагинальной магнитолазерной электростимуляцией); на 2-м – преимущественно, на активизацию процессов микроциркуляции, трофики и репарации (МЛТ и интравагинальная магнитолазерная электростимуляция, ИНЭСП); на 3-м – на улучшение иммунного статуса и морфо-функционального состояния эндометрия (глины-тереклиты РСО-А), что, в целом, обеспечило восстановление рецепции и, как следствие, репродуктивной функции. Выявлено нивелирование болевого и воспалительного синдромов, положительные сдвиги параметров регионарной гемодинамики и иммунного статуса, микробиоценоза полости матки, снижение активности рецепторного аппарата эндометрия и предотвращение прогрессирования фибротического процесса, что, в целом, обусловило восстановление репродуктивной функции у данной категории женщин.

Показано, что общая эффективность повышается за счет выраженного синергического и/или компарантного влияния ЛФФ на важнейшие звенья саногенеза ХЭ и бесплодия. Охраноспособность схемы восстановительного лечения подтверждена патентом на изобретение (от 30.06.2015 № 2557957) и патентом на промышленный образец (от 09.08.2022 № 132615).

Впервые научно обосновано синдромно-патогенетическое действие разработанного комплекса медицинских технологий у пациенток с ХЭ и репродуктивными нарушениями на ведущие звенья патогенеза ХЭ и бесплодия, что привело к повышению общей эффективности восстановительного лечения на 18,9% ( $p < 0,05$ ) при значимом снижении рисков нежелательных побочных реакций.

**Теоретическая и практическая значимость исследования.** Дано теоретическое обоснование трехэтапного восстановительного лечения пациенток с ХЭ и репродуктивными

нарушениями, которое обладает анальгезирующим, противовоспалительным, иммунокорректирующим, трофико-регенераторным и дефиброзирующим лечебными эффектами, а также способствует улучшению гемодинамики органов малого таза, снижению активности рецепторного аппарата эндометрия.

Разработаны и внедрены методические подходы к созданию этапной программы восстановительного лечения пациенток с ХЭ и репродуктивными нарушениями, включая объем и структуру лечебно-восстановительных мероприятий.

Сформулированные предложения по совершенствованию восстановительного лечения пациенток с ХЭ и репродуктивными нарушениями могут эффективно использоваться с целью улучшения качества оказания медицинской помощи в период прегравидарной подготовки женщин в условиях женских консультаций, перинатальных центров.

**Методология и методы исследования.** Дизайн исследования: открытое, рандомизированное, проспективное, контролируемое исследование в параллельных группах проведено в рамках научно-исследовательской работы кафедры акушерства и гинекологии № 1 ФГБОУ ВО СОГМА Минздрава России «Проблемы охраны материнства и детства». Клинические исследования проведены на базе женских консультаций № 1 и 4 города Владикавказа РСО-А.

Протокол исследования сформирован в соответствии с порядками и стандартами оказания медицинской помощи на основе федеральных клинических рекомендаций по воспалительным заболеваниям органов малого таза (2021) и женскому бесплодию (2020), а также российского национального руководства по гинекологии (2020) утвержден на заседании Комитета по этике ФГБОУ ВО СОГМА Минздрава России (от 24.12.2020 № 14).

Проведено изучение лечебных эффектов внутриматочных инстилляций антибактериальных и ферментных препаратов, последовательной и симультанной физиотерапии при ХЭ и репродуктивных нарушениях.

Предметом исследования явилось восстановление репродуктивной функции у женщин с ХЭ в ходе реализации разработанного комплекса медицинских технологий.

Объект исследования – пациентки с ХЭ и репродуктивными нарушениями.

В работе использованы современные клинические, инструментальные, лабораторные методы исследования с проведением адекватного статистического анализа.

#### **Основные положения, выносимые на защиту:**

1. Высокая заболеваемость ХЭ в РСО-А является основанием к проведению восстановительного лечения данной категории женщин: потребность составляет 31,5 на 1000 населения.

2. Этапное применение технологий восстановительной медицины при ХЭ и репродуктивных нарушениях с включением внутриматочных лекарственных инстилляций, последовательной и симультанной физиотерапии, природных лечебных факторов РСО-А обеспечивает нивелирование болевого и воспалительного синдромов, положительные сдвиги параметров регионарной гемодинамики и иммунного статуса, микробиоценоза полости матки, нормализацию менструального цикла, снижение активности рецепторного аппарата эндометрия и предотвращение прогрессирования фибротического процесса, что, обуславливает восстановление репродуктивной функции у данной когорты женщин.

3. Эффективность разработанной программы этапного восстановительного лечения у пациенток с ХЭ и репродуктивными нарушениями составляет 78,4%, а стандартизированной – 59,5% при значимом снижении рисков нежелательных побочных реакций.

**Степень достоверности и апробация результатов исследования.** Результаты исследования и предложенные программы этапного восстановительного лечения пациенток с ХЭ и репродуктивными нарушениями внедрены в лечебную работу женских консультаций № 1 и 4 города Владикавказа, ООО «Здоровье» (г. Владикавказ), а также в научную и учебную работу кафедры акушерства и гинекологии № 1 ФГБОУ ВО СОГМА Минздрава России и Учебно-методического центра ФГБУ СКФНКЦ ФМБА России.

Основные положения диссертационной работы доложены на итоговых научно-практических конференциях молодых ученых и специалистов ФГБОУ ВО СОГМА Минздрава России «Молодые ученые – медицине» (Владикавказ, 2014-2015); XIII Межрегиональной научно-практической конференции врачей акушеров-гинекологов «Все о здоровье женщины» (Кисловодск, 2014), Proceedings of the International Conference “Health and wellbeing in modern society” (Tomsk, 2020), Юбилейной международной научно-практической конференции «ФГБУ ГНЦ ФМБЦ имени А.И. Бурназяна ФМБА России: 75 лет на страже здоровья людей» (Москва, 2021), VI Всероссийской научно-практической конференции «Современные аспекты санаторно-курортного лечения, медицинской реабилитации и спортивной медицины» (Пятигорск, 2022).

По материалам исследования опубликовано 14 печатных работ, в том числе 10 – в рецензируемых научных изданиях ВАК при Минобрнауки России и в международной реферативной базе Scopus, 1 методические рекомендации, 1 патент на промышленный образец и 1 патент на изобретение.

**Соответствие паспорту научной специальности.** Основные научные положения диссертационной работы соответствуют пунктам 2 и 4 паспорта специальности 3.1.33 – Восстановительная медицина, спортивная медицина, лечебная физкультура, курортология и физиотерапия, медико-социальная реабилитация по разработке новых программ восстановительной медицины для пациенток с ХЭ и репродуктивными нарушениями с

применением последовательной и симультанной физиотерапии, природных лечебных факторов РСО-А.

**Личный вклад автора.** Автором диссертационной работы совместно с научным руководителем были определены цели и задачи исследования, самостоятельно разработана схема этапного восстановительного лечения пациенток с ХЭ и репродуктивными нарушениями с применением внутриматочных лекарственных инстилляций, последовательной и симультанной физиотерапии, природных лечебных факторов РСО-А.

Диссертант лично проводила набор клинического материала, осуществляла курацию пациенток, проводила оценку гинекологического статуса, самостоятельно проводила внутриматочные лекарственные инстилляци и др., провела анализ клинико-лабораторных и функциональных методов исследования, статистическую обработку материала. Ею самостоятельно подготовлены научные публикации, научные доклады, настоящая диссертационная работа.

**Структура и объем диссертации.** Диссертационная работа сформирована в соответствии с требованиями ВАК Минобрнауки России (2023), изложена на 123 страницах машинописного текста, состоит из введения, 4 глав собственных исследований, обсуждения результатов исследования, выводов, практических рекомендаций, перспектив дальнейшей разработки темы исследований, списков сокращений и литературы (198 источников: 145 отечественных и 53 – иностранных). Работа иллюстрирована 25 таблицами и 8 рисунками.

### **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

**Материалы и методы исследования.** Дизайн исследования: открытое, рандомизированное, проспективное, контролируемое исследование в параллельных группах, проведено в рамках научно-исследовательской работы кафедры акушерства и гинекологии № 1 ФГБОУ ВО СОГМА Минздрава России «Проблемы охраны материнства и детства». Клинические исследования проведены на базе женских консультаций № 1 и 4 города Владикавказа. В исследование было включено 103 пациентки детородного возраста с ХЭ и репродуктивными нарушениями, проживающие в РСО-А. *Критерии включения в исследование:* пациентки с верифицированным диагнозом ХЭ с репродуктивными нарушениями; возраст женщин от 21 до 39 лет; подписанное информированное добровольное согласие на участие в исследовании. *Критерии невключения в исследование:* общие противопоказания к реализации физиотерапевтических процедур; аномалии развития наружных и внутренних половых органов; гормональная терапия; отказ от дальнейшего участия в исследовании. *Критерии исключения из исследования:* развитие обострения ХЭ; несоблюдение протокола исследования.

Протокол исследования сформирован в соответствии с порядками и стандартами оказания медицинской помощи на основе федеральных клинических рекомендаций по

воспалительным заболеваниям органов малого таза (2021) и женскому бесплодию (2020), утвержден на заседании Комитета по этике ФГБОУ ВО СОГМА Минздрава России (от 24.12.2020 № 14).

Для выполнения поставленных цели и задач методом простой рандомизации было сформировано 2 группы: в контрольной группе (КГ) 49 пациенток получали лечение в соответствии с российскими клиническими рекомендациями по ведению больных с ХВЗОМТ и бесплодием, в основной группе (ОГ) из 54 пациенток – по разработанной программе трехэтапного восстановительного лечения с применением природных ЛФФ Северной Осетии.

**Методы исследования.** Протокол обследования включал диагностические методы в соответствии с клиническими рекомендациями. При этом все клинико-лабораторные и функциональные исследования были проведены в лютеиновую фазу менструального цикла, когда под воздействием прогестерона слизистая эндометрия готова к процессу nidации (рецептивная фаза). За нормативные значения были приняты показатели 30 здоровых женщин в возрасте от 21 до 39 лет, проживающих в РСО-А.

Для оценки интенсивности клинических проявлений (болевого синдрома, белей, диспаурии) использовали шкалу Лайкерта в баллах от 0 (отсутствие симптоматики) до 3-х (интенсивное проявление симптоматики). Нормативные значения составили: боль – 0,35 [0,31 ; 0,38] баллов; бели – 0,33 [0,30 ; 0,36] баллов; диспаурии – 0,48 [0,44 ; 0,51] баллов.

Исследование микробиоценоза полости матки следующими методами: посев биоматериала (аспират из полости матки) на хромогенные дифференциально диагностические среды CHROMagar (Россия) для определения видового состава бактерий и их чувствительности к антибактериальным препаратам (методом бумажных дисков, пропитанных антибиотиками (Россия)); определение инфекций, передающихся половым путем, в аспирате из полости матки методом полимеразной цепной реакции с применением реагентов «РИБО-преп» (Россия).

Изучение состояния иммунного статуса. определение нарушений в аспиратах из полости матки цитокинового статуса с использованием набора Pro Human Cytokine 17-plex Assay (Соединенные Штаты Америки): провоспалительных интерлейкинов (ИЛ) – TNF- $\alpha$  (норма – 22,1 [21,0 ; 23,2] нг/мл), ИЛ-1 $\beta$  (норма – 0,18 [0,15 ; 0,21] нг/мл), ИЛ-2 (норма – 1,18 [1,15 ; 1,18] нг/мл), ИЛ-6 (норма – 38,4 [37,1 ; 39,8] нг/мл) и противовоспалительных ИЛ-4 (норма – 0,41 [0,38 ; 0,44] нг/мл) и ИЛ-10 (норма – 48,5 [47,3 ; 49,8] нг/мл); анализ содержания в строме эндометрия сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) определяли при иммуногистохимическом исследовании методом мультиплексного анализа с использованием стандартизованных коммерческих наборов «Flexset» (Соединенные Штаты Америки), (норма – 62,4 [58,1 ; 66,4] пг/мл); экспрессию фактора, ингибирующего лейкемию (LIF) определяли при иммуногистохимическом исследовании на мембранах клеток стромы эндометрия при подсчете

процента окрашенных ядер в поле зрения, при коричневом окрашивании клеток – расчет проводился по шкале Лайкерта в баллах от 0 (отсутствие окрашивания) до 3-х (интенсивное окрашивание), (норма – 7,85 [7,65 ; 7,98] пг/мл); уровень лактоферрина в строме эндометрия изучали иммуноферментным методом с применением реактивов «Вектор-Бест» (Россия), (норма – 1,18 [1,13 ; 1,25] мг/л).

В раннюю фолликулиновую фазу цикла (на 3-4 день менструального цикла) в периферической крови, полученной при пайпель-биопсии, определяли концентрацию эстрадиола – E2 (норма – 87,9 [84,0 ; 91,7] п/моль/л), во второй лютеиновой фазе (20-22 день) – прогестерона (норма – 6,5 [6,0 ; 6,9] н/моль/л) с использованием наборов реактивов для иммуноферментного анализа DRG («ДРТ инструмент, Г.М.Б.Х.», Германия).

Для оценки антифибротического эффекта разработанной нами технологии определяли уровень оксипролина в суточной моче по методу П. Н. Шараева (1981). Нормативные значения составили 54,4 [49,1 ; 60,2] ммоль/сут.

Определение экспрессии рецепторов эстрогенов и прогестерона в эндометрии. Экспрессию рецепторов эстрогенов (ER $\alpha$ ) и прогестерона (PR) осуществляли иммуногистохимическим методом с применением мышиных моноклональных антител фирмы «ДАКО» (Дания) с использованием гистологической шкалы HSCORE (Histochemical score) по формуле  $HS = 1a + 2b + 3c$ , где a – процент слабоокрашенных клеток, b – умеренно и c – интенсивно окрашенных клеток, а цифровые обозначения – степень интенсивности окрашивания. При этом степень выраженности экспрессии составляла: 0-10 баллов – отсутствие экспрессии, 11-100 баллов – слабая экспрессия; 101-200 – умеренная; 201-300 – выраженная экспрессия. Нормативные значения ER в железах составили 114,6 [112,8 ; 116,2] %, в строме – 102,2 [100,5 ; 104,6] %, PR в железах – 77,4 [75,0 ; 79,2] %, в строме – 274,6 [271,3 ; 277,5] %.

Трансвагинальное ультразвуковое исследование органов малого таза проводилось на ультразвуковом сканере «ToshibaAplio» (Германия), у всех пациенток определяли размеры матки, эхогенность и толщину срединного М-эхо. Исследования были проведены в лютеиновую фазу менструального цикла.

Допплерография сосудов матки проводилась во 2-й фазе менструального цикла, изучали уровни пульсационного индекса (PI) и индекса резистентности (RI), систоло-диастолического соотношения (S/D) в сосудах матки (аркуатных, радиальных, базальных и спиральных). Нормативные значения в среднем составили, соответственно, 0,76 [0,71 ; 0,80], 0,51 [0,46 ; 0,55] и 2,47 [2,39 ; 2,53].

**Методы лечения.** Для пациенток ОГ была разработана трехэтапная методика восстановительного лечения. *На 1-ом этапе:* стандартизированная фармакотерапия: антибактериальные препараты широкого спектра действия в течение 14 дней – Левофлоксацин из группы фторхинолонов, по

500 мг, перорально, 1 раз в день и Метронидазол (Metronidazole), по 500 мг, перорально, 2 раза в день; симультанная физиотерапия аппаратом КАП-ЭЛМ-01 «Андро-Гин» (Россия) – МЛТ проводилась с использованием терапевтического датчика, расположенного над лоном; применялся непрерывный режим инфракрасного излучения (0,85 мкм), при мощности – 5 Вт, частоте модуляции – 1000 Гц и магнитной индукции – 40 мТл; интравагинально осуществляли МЛТ при длине волны 0,85 мкм (полупроводниковый сектор) и 0,95 мкм (светодиодный спектр) при суммарной мощности – 7 мВт и магнитной индукции – 15 мТл совместно с электростимуляцией от того же внутривагинального датчика-электрода, асимметричными биполярными импульсами, в середине воздействия чередовали полярность (по 10 мин), при частоте – 100 Гц, пачками 10 с и интервалом – 1 с; процедуры проводились ежедневно, общая продолжительность процедуры – 20 мин на сеанс, на курс лечения – 10 процедур; внутриматочное введение лекарственных препаратов – в полость матки вводили катетер-баллон Фолея, посредством которого больной ежедневно вводили антибактериальный препарат Цефтриаксон (Ceftriaxone) из группы цефалоспоринов, 1,0 г, а через 5 мин – 3,0 тыс.ед. ферментного препарата Лонгидазы® (Longidaza®), на ночь во влагалище вводили одну таблетку Тержинана (Tergynan); на курс лечения – 6 процедур; *на 2-ом этапе*: продолжение симультанной физиотерапии от аппарата «Андро-Гин»: терапевтическим датчиком МЛТ по той же методике; интравагинально процедуру проводили уретральным излучателем лазерным с электростимулятором, при этом полостной электрод вводили в задний свод влагалища до появления сопротивления тканей, воздействовали асимметричными биполярными импульсами пачками с чередованием по 10 мин положительной и отрицательной полярности, частоту по мере стихания остроты процесса в каждую процедуру уменьшали на 10 Гц, доводя ее до 50 Гц; уменьшая длительность пачки каждую процедуру на 1 с, доводя до 5 с, при интервале – 1 с; амплитуду определяли индивидуально, ориентируясь на безболезненность ощущений вибрации, распространяющейся внутрь и/или сокращений мышц передней брюшной стенки; общая продолжительность процедуры – 20 мин за сеанс; процедуры проводились ежедневно; на курс лечения – 8 процедур; импульсное низкочастотное электростатическое поле – воздействие осуществляли аппаратом «НIVAMAT-200» (Германия) ручным аппликатором (диаметром 95 мм) контактно на надлобковую область, при этом женщина сама удерживала в руке нейтральный электрод; при частоте пульсации – от 15 до 160 Гц; соотношении длительности импульса и паузы – 1:1 (режим 3); интенсивности – 50%, продолжительности – 15 минут; процедуры проводились через день, на курс – 8 процедур; *на 3-ем этапе*: глинолечение сульфатными магниевыми лечебными глинами-тереклитами Республики Северная Осетия - Алания: аппликации лечебной глины на трусиковую зону при температуре глины – 39-40°C, продолжительность воздействия – 15 мин,

процедуры проводили 3 дня подряд, с последующим днем отдыха, курс лечения – 8 процедур. На время менструаций курс глинолечения прерывали.

Пациентки КГ получали лечение в соответствии с клиническими рекомендациями, которое включало стандартизированную фармакотерапию и МЛТ с интравагинальной электростимуляцией по схемам, аналогичным используемым в ОГ, на 1-ом и 2-ом этапах.

Весь период лечения пациентки обеих групп применяли барьерную контрацепцию.

**Статистическая обработка результатов исследования** была проведена с использованием программы STATISTICA-13. Все данные были сведены в таблицу Excel, в которой в строках были данные пациента, а в столбцах – переменные, являющиеся закодированными диагнозами. Переменные в таблице были номинальные, дихотомические, т.е. принимают 2 значения: 1 – присутствие и 0 – отсутствие патологических признаков. Были использованы следующие критерии: Колмогорова-Смирнова, позволяющему определить соответствие данных нормальному распределению; хи-квадрат Пирсона для сравнения клиничко-лабораторных и функциональных показателей; Пирсона ( $r$ ) для осуществления корреляционного анализа; Манна-Уитни (независимые выборки) и Вилкоксона (зависимые); тест Мак-Немара. Средние величины представлены в виде медиан (Me) и процентилей 25-75 (LQ; HQ). Уровень значимости достоверности различий составил  $p < 0,05$ .

## **РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

**Оценка заболеваемости ХЭ и репродуктивными нарушениями в РСО-А и определение потребности данного контингента больных в восстановительном лечении.** Для расчета показателя потребности в восстановительном лечении пациенток с ХЭ и репродуктивными нарушениями мы использовали методику, разработанную специалистами ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии» Минздрава России, применяя формулу: «Количество нуждающихся в восстановительном лечении = Количество больных на 1000 населения  $\times$  Доля нуждающихся в лечении от всех лечившихся стационарно/амбулаторно больных / 100»; статистические формы федерального статистического наблюдения № 12 «Сведения о числе заболеваний, зарегистрированных у больных, проживающих в районе обслуживания лечебного учреждения» и № 14 «Сведения о деятельности стационара». В целом, показатель заболеваемости ХЭ в РСО-А в 2021 году составил 32,9 на 1000 населения, потребность в восстановительном лечении при этом составила 31,5 на 1000 населения.

**Клиничко-лабораторные и функциональные показатели у пациенток с ХЭ и репродуктивными нарушениями в исходном состоянии.** Оценка клиничко-лабораторных и функциональных показателей проводилась в лютеиновую фазу. В исследовании приняли участие 103 женщины с ХЭ и репродуктивными нарушениями, средний возраст которых

составил  $34,2 \pm 4,8$  года. Из 103 пациенток с ХЭ у 62 (60,2%) бесплодие было вторичным, у 41 (39,8%) – первичным. В исходном состоянии боли внизу живота отмечались в среднем у 48,5% женщин, диспареуния – у 46,6% пациенток, нарушения менструальной функции – у 92,2% наблюдаемых.

При бимануальном исследовании болезненные тракции шейки матки и боль при пальпации сводов отмечалась в среднем у 60,1% пациенток, увеличение и уплотнение матки – у 48,5% наблюдаемых.

При анализе аспирата полости матки в 89,3% случаев определялись различные инфекции, более чем в 70% случаев смешанные, что определяло хронизацию процесса.

При изучении степени нарушений иммунного статуса в аспиратах из полости матки сниженная иммунореактивность определялась у всех наблюдаемых – в среднем в 1,5-1,8 раза. Концентрация VEGF в аспирате из полости матки, свидетельствующая об активности ХЭ, во всех случаях была достоверно значимо ( $p < 0,01$ ) выше нормативных значений; недостаточная экспрессия LIF в эндометрии отмечалась в 80,6% случаев.

Уровни половых стероидных гормонов – E2 на 3-5 дни цикла и прогестерона на 21-23 дни у всех обследуемых пациенток находились в пределах нормативных значений, что не потребовало их изучения в дальнейших исследованиях.

Иммуногистохимическое исследование эндометрия в исходном состоянии с определением его рецепторного статуса (стадия секреции, период «окна имплантации») свидетельствовало о достоверно значимом повышении экспрессии к эстрогеновым и прогестероновым рецепторам (ER и PR, соответственно) в строме эндометрия, прямо коррелирующих с уровнем VEGF в эндометрии ( $r = +0,66$ ;  $p < 0,001$ ) и обратно – с LIF в эндометрии ( $r = -0,64$ ;  $p < 0,001$ ).

О снижении оксипролина в сыворотке крови у пациенток с ХЭ свидетельствовала его умеренно повышенная экскреция в суточной моче (в 1,3-1,4 раза).

У всех пациенток при доплерометрическом исследовании были выявлены нарушения кровотока в сосудах матки. В 66,9% случаев у наблюдаемых пациенток при сонографии было выявлено увеличение размеров матки, в 70,9% – неравномерная эхогенность. При этом у подавляющего большинства женщин толщина срединного М-эхо была меньше нормативных значений.

**Комплексный анализ эффективности восстановительного лечения пациенток с ХЭ и репродуктивными нарушениями по данным непосредственных наблюдений.**

*Эффективность лечения на 1-ом этапе восстановительного лечения.*

Анализ данных клинических показателей до и после 1-го этапа восстановительного лечения показал, что более всего положительная динамика отмечалась у пациенток ОГ. Так, нивелирование болей внизу живота отмечали 69,2% ( $p<0,01$ ) больных ОГ и 50% ( $p<0,01$ ) – КГ. При бимануальном исследовании болезненные тракции шейки матки к концу 1-го этапа лечения отмечали всего 23,5% ( $p<0,01$ ) пациенток ОГ и 43,3% ( $p<0,01$ ) в КГ, болезненность при пальпации сводов – 21,9% ( $p<0,01$ ) и 42,9% ( $p<0,01$ ), соответственно. По шкале Лайкерта у пациенток ОГ боли внизу живота уменьшились на 48,3% ( $p<0,01$ ), бели – на 43,6% ( $p<0,01$ ), диспареуния – на 46,6% ( $p<0,01$ ), тогда как в КГ положительная динамика была достоверно значимо ниже – в среднем на 10-12%.

Таблица 1 – Мониторинг снижения интенсивности клинических проявлений после 1-го этапа восстановительного лечения (по шкале Лайкерта, в баллах)

Показатели (нормативные значения)	Основная группа (n=54) Me [LQ; HQ]		Контрольная группа (n=49) Me [LQ; HQ]		p – достоверность различий между группами
	до	после	до	после	
Боли внизу живота (0,35 [0,31 ; 0,38] баллов)	2,46 [2,24 ; 2,58]	1,27 [1,22 ; 1,35]	2,43 [2,22 ; 2,56]	1,52 [1,48 ; 1,59]	p<0,05
p до и после	p<0,01		p<0,05		
Бели (0,33 [0,30 ; 0,36] баллов)	1,56 [1,44 ; 1,64]	0,88 [0,94 ; 0,81]	1,58 [1,69 ; 1,68]	1,09 [1,01 ; 1,15]	p<0,05
p до и после	p<0,01		p<0,05		
Диспареуния (0,48 [0,44 ; 0,51] баллов)	2,34 [2,27 ; 2,41]	1,25 [1,18 ; 1,30]	2,35 [2,26 ; 2,42]	1,52 [1,46 ; 1,60]	p<0,05
p до и после	p<0,01		p<0,05		

При анализе динамики микробиоценоза в аспирате из матки в обеих группах наблюдения отмечалась существенная положительная динамика, что обусловлено применением стандартизированной антибактериальной и противовоспалительной терапии всем пациенткам. Статистически достоверную межгрупповую разницу ( $p<0,05$ ) можно объяснить дополнительным использованием лекарственных внутриматочных инстилляций с Цефтриаксоном и Лонгидазой®, направленных на элиминацию микробного компонента. У пациенток ОГ к концу 1-го этапа восстановительного лечения отмечалось существенное уменьшение содержания *Candida spp.* в 2,3 ( $p<0,01$ ) раза против 1,7 раза в КГ, *Ureaplasma urealiticum* – в 2,4 ( $p<0,01$ ) и 1,5 ( $p<0,05$ ), *Mycoplasma hominis* – в 2,5 ( $p<0,01$ ) и 1,6 ( $p<0,05$ ), *Mycoplasma genitalium* – в 5,8 ( $p<0,01$ ) и 2,5 ( $p<0,05$ ), *Gardnerella vaginalis* – в 2,3 ( $p<0,01$ ) и 1,4, *Chlamydia trachomatis* – в 3,8 ( $p<0,01$ ) и 2,8 ( $p<0,05$ ), *Staphylococcus saprofitikus* – в 12,6 ( $p<0,01$ ) и 7,0 ( $p<0,01$ ), *Streptococcus* – в 15,0 ( $p<0,01$ ) и 6,8 ( $p<0,01$ ), *Enterobacterium spp.* – в 6,5 ( $p<0,01$ ) и 2,8 ( $p<0,05$ ), *Herpes genitalis* – в 2,6 ( $p<0,01$ ) и 1,5 ( $p<0,05$ ), *Cytomegalovirus* – в 2,0 ( $p<0,01$ ) и 1,5 ( $p<0,05$ ) раза. При этом

восстановление нормальной микрофлоры – *Lactobacillus* spp., отмечалось в ОГ в 2,0 ( $p<0,05$ ) раза, тогда как в КГ – в 1,5 ( $p<0,05$ ) раза.

В целом, столь существенная положительная динамика изученных в ходе 1-го этапа исследования клинико-лабораторных показателей в ОГ объясняется нами тем, что в программу лечения на фоне стандартизированной фармакотерапии были включены внутриматочные инстилляции с антибактериальным препаратом Цефтриаксоном и ферментным средством Лонгидазой, а также МЛТ с интравагинальной магнитолазерной электростимуляцией, направленных на элиминацию микробного компонента и подавление воспалительной реакции, обеспечившие нивелирование болевого синдрома, уменьшение количества белей.

*Эффективность лечения на 2-ом этапе восстановительного лечения.* Мониторинг клинических показателей показал, что после 2-го этапа восстановительного лечения положительная динамика субъективных показателей в среднем в ОГ отмечалась в 89,3% ( $p<0,01$ ) случаев, тогда как в КГ – всего в 76,5% ( $p<0,01$ ); объективных – с такой же достоверностью – в 89,2% ( $p<0,01$ ) и 76,9% ( $p<0,01$ ). Как видно из таблицы 2, снижение интенсивности клинических проявлений по шкале Лайкерта в большей степени отмечалось у пациенток ОГ: боли внизу живота уменьшились на 69,1% ( $p<0,01$ ), бели – на 63,5% ( $p<0,01$ ), диспареуния – на 64,9% ( $p<0,01$ ). В КГ положительная динамика была достоверно значимо ниже – на 18-20% ( $p<0,05$ ).

Таблица 2 – Мониторинг снижения интенсивности клинических проявлений после 2-го этапа восстановительного лечения (по шкале Лайкерта, в баллах)

Показатели (нормативные значения)	Основная группа (n=54) Me [LQ ; HQ]		Контрольная группа (n=49) Me [LQ ; HQ]		p – достоверность различий между группами
	до	после	до	после	
Боли внизу живота (0,35 [0,31 ; 0,38] баллов)	2,46 [2,24 ; 2,58]	0,76 [0,58 ; 0,81]	2,43 [2,22 ; 2,56]	1,23 [1,18 ; 1,29]	p<0,05
p до и после	p<0,01		p<0,05		
Бели (0,33 [0,30 ; 0,36] баллов)	1,56 [1,44 ; 1,64]	0,57 [0,51 ; 0,62]	1,58 [1,69 ; 1,68]	0,93 [0,88 ; 0,96]	p<0,05
p до и после	p<0,01		p<0,05		
Диспареуния (0,48 [0,44 ; 0,51] баллов)	2,34 [2,27 ; 2,41]	0,82 [0,74 ; 0,89]	2,35 [2,26 ; 2,42]	1,05 [0,99 ; 1,10]	p<0,05
p до и после	p<0,01		p<0,05		

При применении разработанной нами программы отмечалось существенное улучшение иммунных показателей в аспирате из полости матки (Таблица 3). Уровень противовоспалительных цитокинов у пациенток ОГ достоверно значимо повысился на 29,6% ( $p<0,01$ ), в КГ – отмечалась четкая тенденция к их повышению – на 14,1% ( $p<0,05$ ). О регрессировании активности воспалительного процесса свидетельствовало снижение уровня

VEGF – у пациенток ОГ на 39,4% ( $p<0,01$ ), в КГ – на 24,3% ( $p<0,01$ ) и уровня лактоферрина – на 14,4% ( $p<0,05$ ) и 6,2%, соответственно. На восстановление слизистой эндометрия указывало повышение уровня LIF на 45,9% ( $p<0,01$ ), в КГ – на 32,5% ( $p<0,01$ ).

Таблица 3 – Динамика иммунных показателей аспирата из полости матки после 2-го этапа восстановительного лечения

Показатели (нормативные значения)	Основная группа (n=54) Me [LQ ; HQ]		Контрольная группа (n=49) Me [LQ ; HQ]		p – достоверность различий между группами
	до	после	до	после	
Интерлейкин ИЛ-1 $\beta$ (0,18 [0,15 ; 0,21 нг/мл)	0,46 [0,43 ; 0,49]	0,20 [0,16 ; 0,24]	0,43 [0,41 ; 0,45]	0,24 [0,21 ; 0,27]	>0,05
p до после	<0,05		<0,05		
Интерлейкин ИЛ-2 (1,18 [1,15 ; 1,18] нг/мл)	1,82 [1,68 ; 1,96]	1,21 [1,18 ; 1,24]	1,79 [1,68 ; 1,90]	1,48 [1,44 ; 1,52]	>0,05
p до после	<0,05		<0,05		
Интерлейкин ИЛ-6 (38,4 [37,1 ; 39,8] нг/мл)	82,5 [79,8 ; 85,2]	39,1 [37,8 ; 40,4]	81,3 [78,9 ; 83,7]	45,8 [42,0 ; 48,6]	<0,05
p до после	<0,01		<0,05		
Фактор некроза опухолей TNF- $\alpha$ , 22,1 [21,0 ; 23,2] нг/мл	28,4 [27,2 ; 29,6]	23,2 [22,0 ; 24,4]*	29,4 [27,9 ; 30,9]	26,1 [25,7 ; 26,5]	<0,05
p до после	<0,05		<0,05		
Интерлейкин ИЛ-10 (48,5 [47,3 ; 49,8] нг/мл)	37,2 [35,7 ; 38,7]	49,6 [47,4 ; 51,1]	37,6 [36,2 ; 39,0]	44,3 [42,2 ; 46,9]	<0,05
p до после	<0,05		<0,05		
Интерлейкин ИЛ-4 (0,41 [0,38 ; 0,44] нг/мл)	0,25 [0,23 ; 0,27]	0,38 [0,35 ; 0,41]	0,27 [0,24 ; 0,30]	0,31 [0,28 ; 0,33]	
p до после	<0,05		<0,05		
Сосудистый эндотелиальный фактор роста VEGF (62,4 [58,1 ; 66,4] пг/мл)	104,6 [99,8 ; 109,4]	63,4 [58,4 ; 68,4]	106,3 [110,7 ; 101,9]	80,5 [75,0 ; 86,0]	<0,05
p до после	<0,01		<0,01		
Фактор, ингибирующий лейкемию LIF (7,85 [7,65 ; 7,98] пг/мл)	4,18 [4,05 ; 4,31]	7,73 [7,61 ; 7,84]	4,14 [4,03 ; 4,25]	6,14 [6,23 ; 6,33]	>0,05
p до после	<0,01		<0,01		
Лактоферрин (1,18 [1,13 ; 1,25] мг/л)	1,46 [1,38 ; 1,51]	1,25 [1,18 ; 1,32]	1,45 [1,37 ; 1,50]	1,36 [1,30 ; 1,41]	>0,05
p до после	<0,05		<0,05		

Благоприятное воздействие ЛФФ с включением ИНЭСП на процессы регионарной гемодинамики было в полной мере продемонстрировано при сравнительном анализе уровня углозависимых индексов периферического сопротивления при доплерометрии сосудов матки, проведенной во II фазе менструального цикла: PI во всех ветвях сосудов матки достоверно значимо снизился в среднем на 32,5% (с 1,17 [1,12 ; 1,21] до 0,79 [0,74 ; 0,84]  $p < 0,01$ ), RI также снизился до нормативных значений на 30,8% (с 0,78 [0,73 ; 0,84] до 0,54 [0,49 ; 0,59]  $p < 0,01$ ). Об улучшении кровоснабжения матки свидетельствовало и снижение S/D на 19,8% (с 3,12 [3,08 ; 3,18] до 2,50 [2,45 ; 2,55]  $p < 0,01$ ). В КГ положительная динамика была ниже на 12-15% ( $p < 0,05$ ). В целом это свидетельствовало о восстановлении кровотока в маточных артериях у пациенток ОГ, в основном, за счет снижения периферического сопротивления под воздействием ЛФФ.

В целом, сравнительный анализ изученных в ходе 2-го этапа исследования клинико-лабораторных и функциональных показателей продемонстрировал преимущество разработанного нами лечебного комплекса, направленного на активизацию процессов микроциркуляции, трофики и репарации (МЛТ и интравагинальная магнитолазерная электростимуляция, ИНЭСП). При этом преимущество положительной динамики в ОГ объясняется нами благоприятным воздействием ИНЭСП, обладающего репаративно-регенераторным, иммуномодулирующим лечебными эффектами, а также способствующим улучшению регионарного кровообращения, что было подтверждено в нашем исследовании.

*Эффективность лечения на 3-ем этапе восстановительного лечения.* Мониторинг клинических показателей показал, что после этапного восстановительного лечения положительная динамика в ОГ в виде нивелирования болевого синдрома и белей отмечалась в 89,2% ( $p < 0,01$ ) случаев, тогда как в КГ – всего в 76,5% ( $p < 0,01$ ) при межгрупповых различиях  $p < 0,05$ . При этом болезненность при бимануальном исследовании выявлялась всего в 96,9% ( $p < 0,01$ ) случаев против 86,6% ( $p < 0,01$ ) – в КГ.

Интенсивность клинических проявлений по шкале Лайкерта в ОГ к концу 3-го этапа восстановительного лечения была на уровне популяционных значений: снижение всех изученных показателей в среднем произошло на 77,8% ( $p < 0,01$ ), тогда как в КГ – на 54,7% ( $p < 0,01$ ) при межгрупповых значениях  $p < 0,05$  (Таблица 4).

Таблица 4 – Мониторинг снижения интенсивности клинических проявлений после 3-го этапа восстановительного лечения (по шкале Лайкерта, в баллах)

Показатели (нормативные значения)	Основная группа (n=54) Me [LQ ; HQ]		Контрольная группа (n=49) Me [LQ ; HQ]		p – достоверность различий между группами
	до	после	до	после	
Боли внизу живота (0,35 [0,31 ; 0,38] баллов)	2,46 [2,24 ; 2,58]	0,43 [0,37 ; 0,48]	2,43 [2,22 ; 2,56]	1,04 [1,00 ; 1,07]	p<0,05
p до и после	p<0,01		p<0,05		
Бели (0,33 [0,30 ; 0,36] баллов)	1,56 [1,44 ; 1,64]	0,39 [0,36 ; 0,42]	1,58 [1,69 ; 1,68]	0,75 [0,71 ; 0,78]	p<0,05
p до и после	p<0,01		p<0,05		
Диспареуния (0,48 [0,44 ; 0,51] баллов)	2,34 [2,27 ; 2,41]	0,51 [0,47 ; 0,56]	2,35 [2,26 ; 2,42]	0,90 [0,87 ; 0,94]	p<0,05
p до и после	p<0,01		p<0,05		

Был констатирован иммуномодулирующий эффект лечебных глин: после 3-го этапа лечения у пациенток ОГ было отмечено существенное улучшение соответствующих показателей до нормативных значений в популяции (Таблица 5). Следует отметить, что были изучены показатели, более всего свидетельствующие о целесообразности разработанной нами технологии. Так, снижение уровня VEGF у пациенток ОГ отмечалось на 52,4% (p<0,01), в КГ – на 30,2% (p<0,01), уровня лактоферрина – на 21,9% (p<0,05) и 9,7%, соответственно. При этом повышение уровня LIF произошло на 49,1% (p<0,01), в КГ – на 35,6% (p<0,01).

Таблица 5 – Динамика иммунных показателей аспирата из полости матки после 3-го этапа восстановительного лечения

Показатели (нормативные значения)	Основная группа (n=54) Me [LQ ; HQ]		Контрольная группа (n=49) Me [LQ ; HQ]		p – достоверность различий между группами
	до	после	до	после	
Сосудистый эндотелиальный фактор роста VEGF (62,4 [58,1 ; 66,4] пг/мл)	104,6 [99,8 ; 109,4]	49,8 [44,6 ; 53,7]	106,3 [110,7 ; 101,9]	74,2 [70,3 ; 78,6]	<0,05
p до после	<0,01		<0,01		
Фактор, ингибирующий лейкомию LIF (7,85 [7,65 ; 7,98] пг/мл)	4,18 [4,05 ; 4,31]	8,22 [8,03 ; 8,35]	4,14 [4,03 ; 4,25]	6,43 [6,29 ; 6,56]	>0,05
p до после	<0,01		<0,01		
Белковые компоненты иммунитета					
Лактоферрин (1,18 [1,13 ; 1,25] мг/л)	1,46 [1,38 ; 1,51]	1,14 [1,09 ; 1,19]	1,45 [1,37 ; 1,50]	1,31 [1,25 ; 1,36]	>0,05
p до после	<0,05				

Антифибротический эффект разработанной нами технологии с применением антисклеротической фармакотерапии и глинолечения был продемонстрирован при анализе снижения уровня оксипролина в суточной моче на 22,9%: с 72,4 [66,2; 78,5] до 55,8 [48,6 ; 61,7] ( $p<0,05$ ) при нормативных значениях 54,4 [49,1 ; 60,2] ммоль/сут. В КГ отмечалась только тенденция к снижению уровня оксипролина в суточной моче под воздействием комплексной фармакофизиотерапии за счет усиления процессов репарации и улучшения трофики тканей.

Целесообразность трехэтапного восстановительного лечения пациенток с ХЭ подтверждается и динамикой сонографических показателей. Так, в ОГ при проведении сонографии на 21-23 дни менструального цикла у 61,1% ( $p<0,01$ ) женщин отмечалось существенное уменьшение размеров матки, у 47,4% ( $p<0,01$ ) – снижение анэхогенных включений мелкого размера против 39,4% ( $p<0,01$ ) и 25,7% ( $p<0,05$ ), соответственно, – в КГ. Восстановление толщины срединного М-эхо до 16-18 мм отмечалось у 27,8% ( $p<0,01$ ) наблюдаемых женщин, до 14 мм – у 38,9% ( $p<0,01$ ), тогда как в КГ улучшение произошло у 18,4% ( $p<0,05$ ) и 34,7% ( $p<0,01$ ), соответственно, при межгрупповых различиях  $p<0,01$ .

В целом, использование на 3-м этапе лечебных глин-тереклитов РСО-А, обладающих противовоспалительным, обезболивающим, иммуномодулирующим, репаративно-регенераторным эффектами, обеспечило существенное улучшение клинических, иммунных и сонографических показателей у пациенток ОГ, что достоверно значимо превышало данные в КГ ( $p<0,05$ ;  $p<0,01$ ).

**Клиническая эффективность трехэтапного восстановительного лечения пациенток с ХЭ и репродуктивными нарушениями.** Комплексная программа восстановительной медицины (внутриматочные инстилляции антибактериальных и ферментных препаратов, симультанная физиотерапия (МЛТ на надлобковую область и интравагинальная магнитно-лазерная электростимуляция) на фоне стандартизированной антибактериальной фармакотерапии) формирует у пациенток с ХЭ и репродуктивными нарушениями выраженные анальгезирующий, противовоспалительный, иммуномодулирующий лечебные эффекты, а также обеспечивает коррекцию гемодинамических нарушений, что приводит к более существенному улучшению клинико-функциональных и лабораторных показателей: эффективность разработанной трехэтапной программы восстановительного лечения составила 78,4%, а стандартизированной – 59,5% (Рисунок 1).

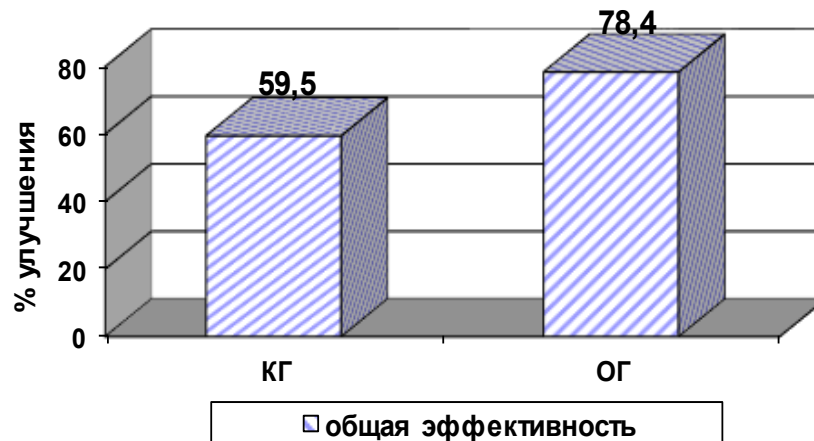


Рисунок 1. Клиническая эффективность восстановительного лечения больных хроническим эндометритом и репродуктивными нарушениями

**Анализ эффективности восстановительного лечения пациенток с ХЭ и репродуктивными нарушениями по данным отдаленных наблюдений.** Результаты отдаленных наблюдений констатировали целесообразность разработанной нами методики этапного восстановительного лечения пациенток с ХЭ и репродуктивными нарушениями с применением ЛФФ. Так, в ОГ в отдаленные сроки через 12 мес возобновление болей внизу живота и диспареунии отмечали всего 11,1% пациенток, через 24 мес – 22,2%, в КГ – у 35,3% и 52,9%, соответственно. При бимануальном исследовании болезненные тракции шейки матки и болезненность при пальпации сводов через 12 мес отмечали 10,6% пациенток ОГ и через 24 мес – 19,1%; в КГ данная динамика составила 20,9% и 44,2%, соответственно.

В ОГ восстановление менструального цикла в сроки через 12 мес отмечалось в 80% ( $p < 0,01$ ) случаев с сохранением положительного эффекта до 24 мес, когда нормальный менструальный цикл определялся в 71,4% ( $p < 0,01$ ) случаев. В КГ восстановление менструального цикла через 12 и 24 мес отмечалось у 36,4% ( $p < 0,05$ ) и 15,2%, соответственно.

С целью оценки готовности эндометрия к нидации определяли один из основных маркеров пролиферации – экспрессию эстрогеновых и прогестероновых рецепторов ER и PR (Таблица 6). При этом, у пациенток ОГ, получавших трехэтапное восстановительное лечение, отмечалось достоверно более высокое снижение уровня экспрессии рецепторов ER и PR в строме и в железах эндометрия: в отдаленном периоде через 6 мес экспрессия ER в железах снизилась на 21,7% ( $p < 0,05$ ), в строме – на 12,9%; экспрессия PR в железах – на 27,0% ( $p < 0,01$ ) при повышении в строме на 7,3% с нарастанием положительного эффекта в сроки через 12 мес: на 28,7% ( $p < 0,01$ ), 24,0% ( $p < 0,01$ ), 49,8% ( $p < 0,01$ ) и 8,4%, соответственно. В КГ во всех случаях отмечалась только тенденция к улучшению аналогичных показателей.

Таблица 6 – Экспрессия рецепторов к стероидным гормонам в эндометрии у пациенток с хроническим эндометритом и репродуктивными нарушениями в отдаленные сроки

Параметры (нормативные значения)	Период лечения	Основная группа (n=38) Me [LQ; HQ]		Контрольная группа (n=36) Me [LQ; HQ]		p – достоверность различий между группами
		Me [LQ; HQ]	p – до и после лечения	Me [LQ; HQ]	p – до и после лечения	
ER в железах, в % (114,6 [112,8 ; 116,2]) ER в строме, в % (102,2 [100,5 ; 104,6]) PR в железах, в % (77,4 [75,0 ; 79,2])	до	169,4 [167,3 ; 172,5]	p<0,05	168,8 [166,2 ; 171,8]		p<0,01
	через 6 мес	132,7 [129,8 ; 135,2]		159,2 [156,7 ; 163,6]		
	через 12 мес	120,7 [118,3 ; 122,8]	p<0,01	161,7 [159,2 ; 163,7]	p<0,01	
PR в строме, в % (274,6 [271,3 ; 277,5]) ER в железах, в % (114,6 [112,8 ; 116,2]) ER в строме, в % (102,2 [100,5 ; 104,6])	до	141,6 [139,2 ; 143,7]		140,5 [138,4 ; 142,8]		p<0,01
	через 6 мес	123,3 [120,4 ; 126,5]		134,1 [132,5 ; 136,8]		
	через 12 мес	107,5 [105,3 ; 109,7]	p<0,01	135,7 [133,6 ; 137,2]	p<0,01	
PR в железах, в % (77,4 [75,0 ; 79,2]) ER в железах, в % (114,6 [112,8 ; 116,2])	до	163,4 [160,6 ; 165,9]	p<0,01	164,6 [161,1 ; 166,3]		p<0,01
	через 6 мес	119,2 [117,1 ; 122,8]		157,4 [155,0 ; 160,1]		
	через 12 мес	82,1 [79,2 ; 84,6]	p<0,01	155,7 [153,3 ; 157,4]	p<0,01	
ER в строме, в % (102,2 [100,5 ; 104,6])	до	258,7 [255,4 ; 261,2]		259,5 [256,2 ; 262,1]		
	через 6 мес	279,2 [276,2 ; 282,4]		266,4 [262,6 ; 269,0]		
	через 12 мес	282,5 [279,1 ; 284,9]		264,3 [262,0 ; 266,3]		

Основным показателем эффективности проведенных лечебно-реабилитационных мероприятий является восстановление репродуктивной функции. У женщин с ХЭ и репродуктивными нарушениями применение авторской методики с применением ЛФФ на всех этапах лечения способствовало наступлению беременности в течение первого года в 36,8% случаев (у 12 из 38 пациенток; p<0,01), в течение второго года – в 28,9% (у 11 из 38 пациенток; p<0,01); в КГ аналогичные показатели составили 16,7% (p<0,05) и 11,1%, соответственно

В ОГ беременность закончилась своевременными физиологическими родами в 39,5% случаев, преждевременными родами живым плодом (оценка по шкале Апгар 7-8 баллов) – в 21,0%. В КГ своевременные роды отмечались всего в 8,3% случаев, преждевременные живым плодом (оценка по шкале Апгар 7 баллов) – в 11,1%, при этом у 2 пациенток беременность закончилась самопроизвольным выкидышем на ранних сроках, у 1 – внематочной беременностью.

Таким образом, нами была разработана новая методика этапного восстановительного лечения пациенток с ХЭ и репродуктивными нарушениями: на 1-ом этапе использованы

лечебные факторы, в большей степени направленные на элиминацию микробного компонента и подавление воспалительной реакции (внутриматочные инстилляции, корпоральной и интравагинальной МЛТ, а также электростимуляции); на 2-м преимущественно – на активизацию процессов микроциркуляции, трофики и репарации (МЛТ и интравагинальная магнитолазерная электростимуляция, ИНЭСП); на 3-м – на улучшение иммунного статуса и морфо-функционального состояния эндометрия (глины-тереклиты РСО-А), что, в целом, обеспечило восстановление рецепции и, как следствие, репродуктивной функции. Показано, что эффективность повышается за счет выраженного синергического и/или компарантного влияния ЛФФ на важнейшие звенья саногенеза ХЭ и бесплодия.

### **ВЫВОДЫ**

1. Заболеваемость хроническим эндометритом в Республике Северная Осетия-Алания в 2021 году была 32,9 случаев на 1000 населения, при этом потребность в восстановительном лечении данной когорты женщин составила 31,5 случаев на 1000 населения.

2. Реализация 1-го этапа восстановительного лечения пациенток с хроническим эндометритом и репродуктивными нарушениями с включением внутриматочных инстилляций лекарственных препаратов, магнитолазерной терапии и интравагинальной магнитолазерной электростимуляции, обладающих синдромно-патогенетическим действием на ведущие звенья заболевания, способствует нивелированию болевого и воспалительного синдромов ( $p < 0,05$ ), восстановлению микробиоценоза полости матки ( $p < 0,05$ ).

3. В ходе реализации 2-го этапа восстановительного лечения с включением магнитолазерной терапии, интравагинальной магнитолазерной электростимуляции и импульсного низкочастотного электростатического поля у пациенток с хроническим эндометритом и репродуктивными нарушениями отмечается нивелирование болевого и воспалительного синдромов ( $p < 0,05$ ), улучшение параметров регионарной гемодинамики ( $p < 0,05$ ) за счет суммации/синергии/компарантности лечебных эффектов используемых физических факторов.

4. На 3-ем этапе восстановительного лечения применение глин-тереклитов Республики Северная Осетия-Алания у пациенток с хроническим эндометритом и репродуктивными нарушениями оказывает противовоспалительный, иммуномодулирующий и дефиброзирующий эффекты, о чем свидетельствует снижение цитокиновой активности ( $p < 0,01$ ), восстановление толщины эндометрия ( $p < 0,05$ ) и нивелирование гемодинамических нарушений ( $p < 0,05$ ).

5. Эффективность разработанной программы трехэтапного восстановительного лечения пациенток с хроническим эндометритом и репродуктивными нарушениями составляет 78,4%, что статистически значимо выше (на 18,9% ( $p < 0,05$ )) по отношению к аналогичному показателю в контрольной группе при применении стандартизированной программы.

6. Трехэтапное назначение лечебных физических факторов при хроническом эндометрите с репродуктивными нарушениями обеспечивает снижение активности рецепторного аппарата эндометрия ( $p < 0,05$ ) и предотвращение прогрессирования фибротического процесса ( $p < 0,05$ ), что обуславливает восстановление репродуктивной функции у данной когорты женщин (физиологических/нормальных родов в 4,7 раз больше ( $p < 0,01$ ), чем в контрольной группе при применении терапевтического стандарта).

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. В период прегравидарной подготовки пациенток с ХЭ и репродуктивными нарушениями целесообразно проводить этапное восстановительное лечение с применением программы, включающей лечебные физические факторы РСО-А: на 1-ом этапе – стандартизированная антибактериальная фармакотерапия, МЛТ, внутриматочное введение лекарственных препаратов; на 2-ом этапе – МЛТ и ИНЭСП; на 3-ем этапе – глинолечение сульфатными магниевыми-натриевыми лечебными глинами-тереклитами РСО-А (методики представлены в разделе «Методы лечения» на 11-12 с.).

2. Разработанная методика этапного восстановительного лечения пациенток с ХЭ и репродуктивными нарушениями может широко использоваться в условиях женских консультаций/перинатальных центров для повышения эффективности результатов прегравидарной подготовки.

### **ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ**

Перспективы дальнейшей разработки темы исследования представляются нам в разработке методологии оценки эффективности действия природных ЛФФ в соответствии с принципами персонализированной физиотерапии – определение индивидуальной чувствительности больных к ЛФФ в зависимости от показателей гено- и фенотипа пациенток, с целью повышения клинической эффективности проводимых терапевтических мероприятий.

### **ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ**

ИЛ – интерлейкин	E2 – эстрадиол
ИНЭСП – импульсное низкочастотное электростатическое поле	ER – эстрогеновые рецепторы
КГ – контрольная группа	HSCORE – Histochemical score
МЛТ – магнитно-лазерная терапия	LIF – фактор, ингибирующий лейкемию
ОГ – основная группа	PR – рецепторы к прогестерону
ХВЗОМТ – хронические воспалительные заболевания органов малого таза	PI – пульсационный индекс
ХЭ – хронический эндометрит	RI – индекс резистентности
ЭГСГ – эхогистеросальпингография	S/D – систоло-диастолическое соотношение
ЭКО – экстракорпоральное оплодотворение	TNF- $\alpha$ – фактор некроза опухолей
	VEGF – сосудистый эндотелиальный фактор роста

## СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Цаллагова, Л. В. Роль хронического эндометрита в генезе бесплодия / Л. В. Цаллагова, И. В. Кабулова, И. А. Золоева // Кубанский научный медицинский вестник. - 2014. - № 4 (146). - С. 131-136.
2. Цаллагова, Л. В. Использование курортных и физических факторов в прегравидарном периоде у женщин с нарушениями репродуктивной функции / Л. В. Цаллагова, И. В. Кабулова, И. А. Золоева, Д. К. Алборов // Курортная медицина. - 2014. - № 2. - С. 46-50.
3. Цаллагова, Л. В. Эффективность лечения болевого синдрома и репродуктивных нарушений при хроническом сальпингоофорите / Л. В. Цаллагова, И. В. Кабулова, М. А. Гасиева, И. А. Золоева, З. В. Баскаева // Курортная медицина. - 2015. - №2. - С. 168-170.
4. Золоева, И. А. Эффективность использования локальной терапии при хроническом эндометрите / И. А. Золоева, И. В. Кабулова, Л. В. Цаллагова // Кубанский научный медицинский вестник. - 2016. - № 3 (158). - С. 62-67.
5. Цаллагова, Л. В. Терапия хронического эндометрита у женщин с нарушениями репродуктивной функции / Л. В. Цаллагова, И. В. Кабулова, И. А. Золоева, Д. К. Алборов // Лечение и профилактика. - 2016. - № 2 (18). - С. 15-21.
6. Кабулова, И. В. Оптимизация комплексной этиотропной терапии хронического эндометрита / И. В. Кабулова, И. А. Золоева // Вестник Дагестанской государственной медицинской академии. - 2017. - №1 (22). - С. 52-57.
7. Цаллагова, Л. В. Оценка эффективности восстановительного лечения женщин с нарушением имплантационной способности эндометрия при применении симультанной физиотерапии и лечебных глин / Л. В. Цаллагова, И. А. Золоева, Т. В. Мехтиев, Л. В. Майсурадзе, Е. Г. Гатеева // Курортная медицина. - 2021. - № 4. - С. 98-103.
8. Цаллагова, Л. В. Эхографические признаки хронического эндометрита под воздействием комплексной фармако- и физиотерапии / Л. В. Цаллагова, И. А. Золоева, С. В. Сагкаева, Л. В. Майсурадзе, А. Т. Терешин // Тезисы докладов участников конференции «ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России: 75 лет на страже здоровья людей». - Москва, 2021. - С. 313-316.
9. Золоева, И. А. Эффективность этапного восстановительного лечения пациенток с хроническим эндометритом и репродуктивными нарушениями / И. А. Золоева, Л. В. Цаллагова, Е. Г. Гатеева, Д. А. Тедеева, Д. К. Алборов, Л. А. Гурчиева // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. - 2022. - Т. 99, № 6, вып. 2. - С. 36-43.
10. Цаллагова, Л. В. Последовательное и симультанное применение лечебных физических факторов в восстановительном лечении больных хроническим эндометритом / Л. В. Цаллагова, И. А. Золоева, Л. В. Майсурадзе, Е. Г. Гатеева, С. В. Хутиева // Курортная медицина. - 2022. - № 3. - С. 132-137.
11. Tsallagova, L. Physical factors in restorative treatment of patients with chronic endometritis associated with infertility / L. Tsallagova, I. Zoloeva, L. Maysuradze, E. Gateeva, L. Cherevashchenko, V. Mamsurova // Georgian Medical News. - 2022. - № 1 (322). - С. 100-104.

### Патенты

12. **Способ** лечения больных с хроническим эндометритом и трубно перитонеальным фактором бесплодия / Л. В. Цаллагова, И. А. Золоева, Л. В. Майсурадзе, И. В. Кабулова // Патент на изобретение № 2557957, 30.06.2015.
13. **Схема** восстановительного лечения больных хроническим эндометритом с применением природных лечебных факторов Республики Северная Осетия - Алания / Л. В. Цаллагова, И. А. Золоева, Л. В. Майсурадзе, Е. Г. Гатеева, В. В. Мамсурова / Патент на промышленный образец № 132615, 09.08.2022.

### Методические рекомендации

14. **Этапное** восстановительное лечение пациенток с хроническим эндометритом и репродуктивными нарушениями с применением природных лечебных факторов Республики Северная Осетия - Алания. Методические рекомендации / Л. В. Цаллагова, И. А. Золоева. - Владикавказ, 2023. - 31 с.