

Подольян О.Ф., Царегородцева М.В.

## **Эффективность комплексного лечения послеродового эндометрита с использованием кавитированного низкочастотным ультразвуком раствора цитокинов**

ГБУЗ МО «Московский областной перинатальный центр», Московская область, г. Балашиха

Podolyan O.F., Tsaregorodtseva M.V.

### **Efficacy of complex treatment of postpartum endometritis by activate low-frequency ultrasound solution of cytokins**

#### **Резюме**

В комплексном лечении послеродовых эндометритов (ПЭ) важная роль принадлежит локальным методам воздействия на послеродовую матку и правильный подбор иммунокорректирующих препаратов, что уменьшает риск развития патологических изменений в эндометрии и формирования хронического эндометрита. Цель исследования: оценить эффективность и отдаленные результаты лечения легких форм послеродового эндометрита при использовании орошения полости матки лекарственными растворами, кавитированными низкочастотным ультразвуком, дополненным местной цитокинотерапией. Материалы и методы исследования. В лечении ПЭ у 60 пациенток нами применялось орошение полости матки кавитированным раствором препарата для местной иммунокоррекции беталейкин с использованием низкочастотного ультразвукового аппарата ФОТЕК АК101. Контрольное обследование было проведено в амбулаторных условиях через 6 месяцев после выписки из стационара. Оценка результатов основывалась на жалобах, клинико-лабораторных данных УЗИ органов малого таза, гистологического исследования биоптата эндометрия, бактериологического исследования отделяемого цервикального канала. Результаты. На фоне проводимого лечения купирование симптомов ПЭ отмечалось в более ранние сроки у пациенток, которым проводилась санация полости матки кавитированными растворами диоксидина и беталейкина, а развитие отдаленных осложнений отмечено в меньшем проценте случаев у пациенток, в лечении которых применялся беталейкин. После проведенной комплексной терапии при иммуногистохимическом исследовании эндометрия развитие хронического эндометрита подтверждено в 5% в отличие от группы женщин, не получавших данный вид лечения, у которых он был выявлен в 85%. Заключение. Результат исследования показал высокую эффективность данного метода лечения и позволил снизить частоту хронического эндометрита в отдаленном периоде у пациенток с ПЭ.

**Ключевые слова:** послеродовый эндометрит, аппарат ФОТЕК АК101, кавитированные растворы, беталейкин

#### **Summary**

In the complex treatment of postpartum endometritis (PE), an important role is played by local measures to influence the postpartum uterus and correct selection immune drugs that reduce the risk of pathological changes in the endometrium and the formation of chronic endometritis. Objective: To evaluate the efficacy and long-term results of treatment of mild forms of postpartum endometritis using uterine cavity irrigation drug solution is cavitating low-frequency ultrasound, complemented by local Cytokine therapy. Materials and methods. In the treatment of PE in 60 patients we used a low frequency ultrasound cavitation machine FOTEK AK101 and the preparation for the local immune betaleukin. Control examination was conducted on an outpatient basis at 6 months after discharge from hospital. Evaluation was based on complaints, clinical and laboratory data, pelvic ultrasound, histological examination of biopsy of the endometrium, bacteriological examination of discharge of the cervical canal. Results. The therapy cupping PE symptoms noted in earlier periods in patients who underwent rehabilitation cavitating solutions of the uterus, and the development of long-term complications noted in a smaller percentage of cases in patients, in which treatment was applied betaleukin. Following a comprehensive therapy for immunohistochemical study of the endometrium the development of chronic endometritis confirmed by 5% as opposed to the group of women who did not receive this type of treatment in which it was detected in 85%. Conclusion. The results showed high efficiency of this method of treatment and allowed to reduce the incidence of chronic endometritis in the long term in patients with PE.

**Keywords:** postpartum endometritis, the unit FOTEK AK101, cavitating solutions betaleukin

## Введение

Послеродовые инфекционные заболевания в современном акушерстве представляют актуальную проблему в связи с их высокой частотой и ролью в структуре материнской заболеваемости и смертности.

Наиболее распространенной формой послеродовой инфекции является эндометрит. Его частота составляет 40-50% в структуре всех послеродовых инфекционных заболеваний. При неосложненных родах частота послеродового эндометрита (ПЭ) колеблется от 3 до 8%, при патологических родах – достигает 20-40%, у женщин с высоким инфекционным риском – 55% [1, 2].

Поздняя диагностика ПЭ и нерациональная терапия родильниц могут привести к развитию генерализованных форм послеродовой инфекции – перитонита и сепсиса. Ранняя выписка из стационара, отсутствие реабилитации после перенесенного ПЭ являются одной из наиболее частых причин возникновения хронических воспалительных заболеваний женской половой сферы, приводящих к нарушениям репродуктивной функции женщины в будущем. ПЭ является частой причиной возникновения хронического эндометрита, который является причиной нарушений детородной, менструальной, сексуальной функции женщины [3, 4].

В структуре причин хронического эндометрита послеродовые воспалительные осложнения составляют около 30%, что определяет актуальность и необходимость дальнейшего поиска методов лечения и реабилитации женщин с ПЭ [1, 5, 6].

**Цель исследования:** оценить эффективность и отдаленные результаты лечения легких форм послеродового эндометрита при использовании орошения полости матки лекарственными растворами, кавитированными низкочастотным ультразвуком, дополненным местной цитокинотерапией.

## Материалы и методы

Исследование проведено на базе гинекологического и консультативно-диагностического отделений ГБУЗ МО «Московский областной перинатальный центр», г. Балашиха.

Обследовано 60 родильниц, у которых была диагностирована легкая форма ПЭ.

ПЭ был диагностирован на 3-5 сутки после родов на основании жалоб (незначительная или умеренная боль в нижних отделах живота, гипертермия до  $37,5^{\circ}\text{C}$ ), повышения уровня лейкоцитов до  $11,3 \pm 1,1 \times 10^9/\text{л}$ , С-реактивного белка (СРБ) до  $74,2 \pm 4,6$  г/л, снижения гемоглобина крови до  $93,4 \pm 4,9$  г/л, повышения уровней ИЛ-1 ( $368,8 \pm 10,1$  пкг/мл), ИЛ-6 ( $78,6 \pm 6,1$  пкг/мл) и ФНО- $\alpha$  ( $196,88 \pm 8,3$  пкг/мл) на третьи сутки и по данным УЗИ (признаки субинволюции матки, лохиометры).

Критерии включения в исследование:

- возраст 19-35 лет;
- легкая форма ПЭ, установленная на основании выше перечисленных критериев;
- отсутствие эндокринной, сердечно-сосудистой, почечной патологии, системных заболеваний, ИППП.

Критерии исключения:

- хронические воспалительные заболевания органов малого таза;
- противопоказания для использования физических факторов;
- гинекологические заболевания: миома матки, эндометриоз.

Пациентки были рандомизированы случайным образом на три группы:

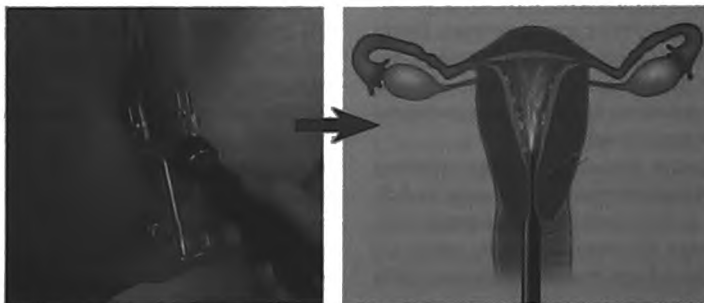
I – 20 пациенток, которым в составе комплексного лечения проводилась санация полости матки кавитированным раствором антисептика (10 мл 1% диоксида в 400 мл 0,9% физиологического раствора) по 3-5 мин ежедневно, №3;

II – 20 пациенток, которым проводилась санация полости матки кавитированным раствором с добавлением препарата беталейкин (1 мкг препарата беталейкин в 400 мл 0,9% физиологического раствора) по 3-5 мин через день, №2;

III – 20 пациенток, которым при лечении ПЭ санация полости матки кавитированными растворами не проводилась.

Пациентки всех групп в составе комплексной терапии получали антибиотики (цефалоспорины, пенициллины на протяжении 3-5 дней), утеротоники, антианемические препараты (по показаниям).

Группы были сопоставимы по возрасту: в I группе средний возраст пациенток составил  $29,8 \pm 1,7$  лет, во II –



**Рисунок.** Низкочастотная ультразвуковая санация полости матки кавитированным раствором антисептика:

*a – наконечник акустического узла введен в полость матки через цервикальный канал (фото);*

*b – орошение полости матки (схема).*

Таблица 1. Динамика лабораторных показателей у больных послеродовым эндометритом на пятые-шестые сутки от начала лечения

Показатели	I группа		II группа		III группа	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	16,2 $\pm$ 1,2	8,0 $\pm$ 1,5	15,8 $\pm$ 1,8	7,3 $\pm$ 1,4	16,0 $\pm$ 1,4	9,0 $\pm$ 2,2
СРБ, мг/л	98 $\pm$ 16	10 $\pm$ 3	100 $\pm$ 12	8 $\pm$ 2	99 $\pm$ 15	17 $\pm$ 5
ИЛ-1, пкг/мл	526 $\pm$ 16,2	168,8 $\pm$ 15,1	498 $\pm$ 13,1	231,3 $\pm$ 15,1*	521 $\pm$ 10,1	311,8 $\pm$ 9,1***
ИЛ-6, пкг/мл	110 $\pm$ 5,2	46,6 $\pm$ 6,1	112 $\pm$ 5,3	51,4 $\pm$ 6,1	111 $\pm$ 5,8	48,6 $\pm$ 5,1
ФНО- $\alpha$ , пкг/мл	328 $\pm$ 4,6	146,9 $\pm$ 5,3	330 $\pm$ 4,5	111,1 $\pm$ 5,3*	321 $\pm$ 4,7	166,9 $\pm$ 8,3***

Примечание: \*  $p\text{-II}<0,05$ ; \*\*  $p\text{-III}<0,05$ ; \*\*\*  $p\text{II-III}<0,05$

30,7 $\pm$ 1,4 лет и в III – 30,5 лет. Из всех обследованных 36 пациенток (60,0%) были первородящие, 24 (40,0%) – повторнородящие.

Санация полости матки кавитированным («озвученным») низкочастотным ультразвуком) лекарственным раствором проводилась с помощью аппарата ФОТЕК АК101 (производитель ООО "ФОТЕК").

Процедура заключалась в орошении полости матки указанными растворами, которые подавались через инфузионную систему путем введения через цервикальный канал в полость матки наконечника акустического узла с внутренним ирригационным каналом малого диаметра в защитном кожухе (рис. 1).

Параметры воздействия: частота ультразвуковых колебаний 25 кГц, расход лекарственного раствора 100 мл/мин, экспозиция 3-5 мин. В среднем на курс лечения требуется 2-3 процедуры, проводимые ежедневно или через день.

Контрольное обследование было проведено в амбулаторных условиях через 6 месяцев после выписки из стационара. Оценка отдаленных результатов основывалась на жалобах, клинико-лабораторных данных УЗИ органов малого таза, гистологического исследования биоптата эндометрия, бактериологического исследования отделяемого цервикального канала.

## Результаты и обсуждение

В I группе нормализация температуры, изменение характера лохий имели место на вторые-третьи сутки на фоне лечения у 92% пациенток. Нормализация уровня лейкоцитов, СРБ, ИЛ-1, ИЛ-6 и ФНО- $\alpha$  (табл. 1) наблюдалась на пятые-шестые сутки от начала лечения. После третьей процедуры (на 4 сутки от начала лечения), согласно результатам УЗИ, размеры матки соответствовали 9,0 $\pm$ 1,5 неделям, полость матки была сомкнута, патологические включения не визуализировались.

Во II группе после первой процедуры отмечено кратковременное повышение температуры тела на 0,5 $^{\circ}$ С у всех пациенток, а затем стойкая нормализация температуры. Купирование болевого синдрома, как и в I группе, произошло на 2-3 сут от начала лечения у 93% пациенток.

Аналогично на пятые-шестые сутки от начала лечения наблюдалась нормализация показателей интерлейкинового статуса, при этом отмечено достоверное более

выраженное снижение провоспалительных цитокинов ФНО- $\alpha$  по сравнению с I группой. После второй процедуры (на 4 сутки от начала лечения), согласно результатам УЗИ, размеры матки соответствовали 9,0 $\pm$ 1,5 неделям, полость матки была сомкнута, патологические включения не визуализировались.

В III группе снижение температуры, уменьшение боли наблюдалось на вторые-третьи сутки на фоне лечения лишь у 67% пациенток в отличие от пациенток I и II групп. Показатели ИЛ-1 и ФНО- $\alpha$  оставались повышенными ( $p<0,05$  по сравнению с группами I и II) и нормализация их отмечалась лишь на седьмые-девятые сутки. По данным УЗИ размеры матки соответствовали 9,0 $\pm$ 1,1 неделям и полость матки без патологических включений к седьмым суткам, т.е. на трое суток позже по сравнению с группами, получавшими орошение полости матки кавитированными растворами.

У всех пациенток через 3-5 месяцев после родов восстановился менструальный цикл.

Оценка жалоб, клинической картины, функциональных и лабораторных показателей была проведена через 6 месяцев после лечения острого ПЭ в легкой форме с целью выявления отдаленных результатов и выявления хронического эндометрита. Результаты представлены в таблице 2.

В I группе обследованных женщин по данным УЗИ в 25% случаев имелись эхо-признаки хронического эндометрита, и в 15% случаев он был гистологически подтвержден. Во II группе в 15% случаев имелись эхо-признаки хронического эндометрита, который был подтвержден гистологическим исследованием в 5% случаев. В III группе у 85% пациенток имелись эхо-признаки хронического эндометрита, подтвердившегося гистологически в 100%.

При анализе инфекционных объектов, выделенных у обследуемых пациенток с хроническим эндометритом при бактериологическом исследовании отделяемого цервикального канала (таблица 3) через 6 месяцев после проведенного лечения ПЭ установлено, что в посевах преобладают анаэробные формы микроорганизмов и *Ureaplasma urealyticum*, что указывает на необходимость учитывать данный фактор при подборе антибактериальных препаратов. Вероятно, более эффективно включать в терапию послеродовых эндометритов антибиотики группы макролидов.

Таблица 2. Данные жалоб, клинической картины, функциональных и лабораторных показателей через 6 месяцев после лечения острого ПЭ

Показатели	I группа		II группа		III группа	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
<b>Жалобы</b>						
Тянущие боли внизу живота	3	15	2	10	10	50*
Обильные менструации	3	15	2	10	12	60*
Дисменорея	2	10	1	5	14	70*
Патологические выделения из половых путей	2	10	1	5	12	60*
Общее количество больных, предъявлявших жалобы (одну или более)	5	25	4	20	15	75
<b>Данные УЗИ органов малого таза</b>						
Неоднородность эндометрия	5	25	3	15	13	65*
Гиперэхогенные включения	2	10	0	0	13	65*
<b>Данные гистологического исследования аспирата из полости матки</b>						
Лейкоцитарная инфильтрация	3	15	2	10	12	60*
Плазматические клетки	2	10	2	10	12	60*
<b>Бактериологическое исследование</b>						
Рост патогенной флоры	2	10	1	5	9	45*

Примечание: \*  $p < 0,05$  для групп I-III и II-III

Таблица 3. Инфекционные агенты хронического эндометрита

Виды микроорганизмов в биоптате эндометрия		Частота при ХЭ (n=24), %
Факультативные анаэробы	<i>Streptococcus gr. B</i>	4,2
	<i>Enterococcus faecalis</i>	4,2
	Ассоциация <i>Streptococcus gr. B</i> и <i>Enterococcus faecalis</i>	4,2
Облигатные анаэробы	Ассоциация <i>Prevotella melaninogenica</i> , <i>Peptococcus sp.</i> , <i>Peptostreptococcus sp.</i>	8,3
Микроаэрофилы	<i>Ureaplasma urealyticum</i>	12,5
ВСЕГО		33,3

Известны различные способы лечения ПЭ, заключающиеся в использовании антибактериальных средств [3,4], утеротоников, инфузионной терапии, иммунокорректирующих препаратов (виферон и др.) [5]. Для снижения лекарственной нагрузки на организм пациентки и улучшения эффективности лечения широко используют местные методы лечения – внутриматочные орошения озонированной дистиллированной водой [6], внутриматочные инстилляции протеолитическими ферментами [7], внутриматочные инсуффляции гелевых сорбентов [8], а также физиотерапевтические воздействия – плазмаферез с лазерным облучением крови [9], электорофорез с эмоксипином [10] и другие.

Однако вышеописанные методы лечения ПЭ не всегда достаточно эффективны, поскольку не позволяют добиться полной реабилитации больных, используются без индивидуального подхода, не учитывают развитие цитокинового дисбаланса на местном уровне [11]. Все это диктует необходимость поиска новых эффективных методов лечения, позволяющих с высокой вероятностью купировать воспалительный процесс, предупредить рецидивирование и хронизацию воспалительного процесса.

Аппарат ФОТЕК АК101 позволяет локально воздействовать на эндометрий «озвученным» лекарственным раствором, улучшая трофику тканей, удаляя из полости матки субстрат развития воспалительного процесса и оказывая бактерицидное воздействие на микробный агент [11].

Наиболее перспективным иммунокорректирующим направлением в лечении ПЭ является цитокиноterapia. Цитокины обладают способностью эффективно активировать протективные иммунологические реакции. В первую очередь, это относится к таргетной терапии ИЛ-1, который синтезируется клетками организма в ответ на внедрение любого инфекционного агента на местном или системном уровне. ИЛ-1 действует путем активации естественных защитных реакций организма, стимулируя вначале неспецифические механизмы резистентности, а затем и специфический противоинфекционный иммунитет [12].

Но, во многих случаях при сниженной иммунологической протекции, продукция эндогенного ИЛ-1 недостаточна для защиты организма от инфекции, либо он

синтезируется недостаточно быстро, и микроорганизм успевает «ускользнуть» от иммунного ответа. Введение ИЛ-1 на ранних стадиях инфекционного процесса эффективно за счет активации общих механизмов резистентности, пока природа вызвавшего инфекционный процесс патогена еще не установлена. При этом введение в организм готового рекомбинантного ИЛ-1 может дать существенный выигрыш во времени, необходимый для запуска синтеза эндогенного медиатора [12, 13].

Беталейкин® – лекарственный препарат на основе рекомбинантного интерлейкина-1β (ИЛ-1β) человека, полный аналог человеческого белка ИЛ-1β, сделанный методами генной инженерии [14].

Мы выполняли пациенткам обработку полости матки кавитированным раствором препарата беталейкин в режиме две процедуры через день по 3-5 мин. Сравнительную оценку эффективности проводили с группой пациенток, получавших аналогичные процедуры с раствором диоксидина, и с группой, не получавших этих процедур. Была показана эффективность орошения полости матки кавитированными растворами в лечении ПЭ, существенно превосходящая стандартный курс лечения антибиотиками и симптоматическими средствами, заключающаяся как в более быстром купировании острого процесса (на 3 дня), так и в профилактике хронического эндометрита в отдаленном периоде (15% против 85% соответственно). Полученные результаты совпадают с данными других авторов, применявших данный вид лечения при острых воспалительных процессах [11]. Кроме того, при использовании препарата беталейкин появляется возможность регулировать цитокиновый баланс, компенсируя недостаток ИЛ-1β в очаге воспаления, снижая уровень ФНО-альфа. В отличие от методов иммуностимуляции, при заместительной цитокинотерапии отпадает необходимость в дополнительной индукции выработки иммунных факторов собственными системами защиты в очаге воспаления [15-16]. Обоснованность применения беталейкина соответствует общим принципам применения иммуномодуляторов у больных с недостаточностью антиинфекционной защиты, описанными в литературе [17]: иммуномодуляторы назначают в комплексной терапии одновременно с антибиотиками, противогрибковыми, противопаразитарными или противовирусными средствами; целесообразным является раннее назначение

иммуномодуляторов, с первого дня применения химиотерапевтического этиотропного средства; иммуномодуляторы, действующие на фагоцитарное звено иммунитета, можно назначать больным как с выявленными, так и с невыявленными нарушениями иммунного статуса, т.е. основанием для назначения препарата является клиническая картина заболевания.

Орошение полости матки кавитированным раствором иммуностимулятора беталейкина в комплексном лечении ПЭ является решающим фактором в достижении благополучного исхода заболевания и в профилактике хронического эндометрита, частота которого в отдаленном периоде (через 6 мес) составляет лишь 5% у женщин, получавших данный вид терапии, против 15% – среди получавших орошение другим препаратом, и 85% – среди тех, кто получал только медикаментозную терапию.

## Заключение

Использование методики орошения полости матки растворами, кавитированными низкочастотным ультразвуком, дополненным местной цитокинотерапией препаратом беталейкин, в схеме лечения ПЭ у пациенток с легкой его формой является эффективным, способствует быстрому и стойкому купированию острого воспалительного процесса, предупреждению рецидивов и переходу в хроническую стадию воспалительного процесса.■

*Подолья Оксана Федоровна, врач акушер-гинеколог ГБУЗ МО «Московский областной перинатальный центр», заочный аспирант кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии ФГБУ ГНЦ «Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна» ФМБА России, г. Балашиха; Царегородцева Марина Владимировна, доктор медицинских наук, заведующая консультативно-диагностическим отделением ГБУЗ МО «Московский областной перинатальный центр», профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии ФГБУ ГНЦ «Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна» ФМБА России, г. Балашиха; Автор, ответственный за переписку - Подолья Оксана Федоровна, Московская область, г. Балашиха, шоссе Энтузиастов, д. 12. Тел.: 8 (495) 529-44-74, 8 (916) 263-26-38. E-mail: oxanapodolyan@gmail.com.*

## Литература:

1. Стрижаков А.Н. Физиология и патология послеродового периода. М: Династия, 2004. 120 с.
2. Сухих Г.Т., Шуриалина А.В. Хронический эндометрит. М: ГЭОТАР-Медиа, 2013. 64 с.
3. Тирская И.Ю. Профилактика развития послеродового эндометрита у родильниц группы инфекционного риска. Акушерство и гинекология. 2013;3:75-78.
4. Pelvic Inflammatory Disease (PID). 2015. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines. Centers for Disease Control and Prevention. Electronic resource. Access mode: <http://www.cdc.gov/>.
5. Краснопольский В.И., Буянова С.Н. Оперативная гинекология. М: МЕДпресс-информ, 2010. 319 с.
6. Патент РФ №2218162. 10.12.2003. Гречканев Г.О., Качалина О.В., Качалина Т.С. Способ лечения эндометрита.
7. Патент РФ №2267327. 10.01.2006. Куперт А.Ф., Акудович Н.В., Куперт М.А. и др. Способ лечения эндометритов после родов.

8. Патент РФ №2309744. 10.11.2007. Полянская Р.Т., Большаков И.Н., Бойко И.В. и др. Способ лечения послеродового эндометрита.
9. Тютюник В.Л. Гуртовой Б.Л. Профилактика и лечение эндометрита после родов и кесарева сечения. РМЖ.2002;18:803-807.
10. Патент РФ №2262934. 27.10.2005. Степанькова Е.А., Подопрigorova В.Г., Никифоровский Н.К. Способ лечения больных с острыми эндометритами.
11. Обосклова Т.А., Глухов Е.Ю. и др. Профилактика и лечение воспалительных заболеваний в акушерстве и гинекологии с использованием метода ультразвуковой кавитации лекарственных растворов. Екатеринбург: Ур-Ural, 2014. 68 с.
12. Симбирцев А.С. Достижения и перспективы использования рекомбинантных цитокинов в клинической практике. Медицинский академический журнал. 2013;13(17):7-22.
13. Белокриницкая Т.Е., Витковский Ю.А. Цитокины, субпопуляции лимфоцитов и фагоцитарная активность лейкоцитов при послеродовых эндометритах у пациенток молодого возраста. Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. 2012;3(85-1):71-73.
14. Беталейкин: инструкция по применению. Электронный ресурс. Режим доступа: <https://health.mail.ru/drug/betaleukin/>.
15. Пунченко О.Е., Рицук С.В. Эффективность применения беталейкина при лечении хронического урогенитального хламидиоза. Доброкачественные новообразования и инфекции в урологии и гинекологии: материалы 3-й Межрегиональной научно-практической конференции 5 декабря 2008. СПб.: Terra Медика, 2008: 69-71.
16. Безпалько Ю.В. Сравнительная клинико-иммунологическая оценка эффективности использования бестима и беталейкина в терапии хронической гонококковой инфекции мочеполовых органов у женщин: Автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.36, 14.00.11. Челябинск, 2009. 23 с.
17. Морозов С.Ю. Иммунокоррекция и принципы ее применения. РМЖ. 2008;4:242-248.