

О.В. БУРЛАКА

ЕФЕКТИВНІСТЬ ТА БЕЗПЕЧНІСТЬ МАГНІТОЛАЗЕРОТЕРАПІЇ У ЖІНОК З ЕНДОКРИННОЮ НЕПЛІДНІСТЮ

Проведено двойное, слепое рандомизированное исследование эффективности и безопасности магнито-лазерной терапии на зоны проекций бедренных сосудов с параметрами: длина волны – 0,86 мкм, выходная мощность -10 мВт, индукция переменного магнитного поля 25 мТл, частота повторения импульсов лазерного излучения – 50 Гц. Исследование проведено согласно стандартам надлежащей клинической практики (GCP). Положительный эффект (наступление овуляции) получен у 67,7% пациенток из основной группы и только у 12,5% женщин из плацебо-группы (контрольной). При этом в основной группе отмечалась положительная динамика показателей овариального резерва. Нежелательных явлений и осложнений отмечено не было.

Ключевые слова: эндокринное бесплодие, индукция овуляции, магнито-лазерная терапия.

ВСТУП

Унікальність жіночої репродуктивної системи, як біологічного об'єкту, що найбільш трансформується, полягає в циклічності структурно-функціональних змін, пов'язаних з щомісячним коливанням рівня яєчникових і гонадотропних гормонів. Тому, перехід репродуктивної системи жінки у стабільний стан означає хронічну ановуляцію, яка лежить в основі усіх видів ендокринного безпліддя [2,5,7].

Універсальність механізмів формування ановуляції і неплідності передбачає і універсальність методів лікування – це відновлення порушених гіпоталамо-гіпофіз-яєчникових взаємовідносин для досягнення адекватного росту фолікулів, овуляції і запліднення [5].

Незважаючи на велику кількість медикаментозних схем та методів індукції овуляції, що широко використовуються в сучасних репродуктивних технологіях, переважна більшість їх має суттєві недоліки та побічні ефекти, до яких відносяться синдром гіперстимуляції яєчників, підвищення сенсibiliзації до ендогенних гонадотропнів, несприятливий вплив на процеси ембріогенезу та підвищений ризик переривання вагітності [3,4].

Для лікування ендокринної неплідності був застосований розроблений нами метод магнітолазерної стимуляції овуляції.

При сполученому використанні низькоінтенсивного лазерного випромінювання і постійного магнітного поля поряд з сумациєю однонаправлених фізіологічних і лікувальних ефектів цих факторів виникає ряд фізикохімічних і біофізичних змін, що мають гормонпотенціюючі властивості [6].

Як відомо, під впливом МЛТ відбувається посилення синтезу і деградації простагландинів, що приймають безпосередню участь в процесах фолікулогенезу і овуляції. Так, завдяки поступовому збільшенню вмісту простагландинів в клітинах гранульози яєчників в I фазу менструального циклу відбувається розрив зрілого фолікула (простагландини підвищують скоротливу активність гладком'язевих елементів його оболонки). В свою чергу, секреторний пік ЛГ, необхідний для настання овуляції, також забезпечується естрогенами, опосередковано через простагландини [4,6,7].

Для всебічної та об'єктивної оцінки запропонованого методу відповідно до стандартів належної клінічної практики (GCP) було проведено подвійно-сліпе, рандомізоване плацебо-контрольоване клінічне дослідження ефективності та безпечності магнітолазерної терапії в лікуванні даної патології [8].

Мета дослідження: дослідити ефективність та безпечність методу магнітолазерної індукції овуляції.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дизайн дослідження

Критерії включення:

- Жінки репродуктивного віку з діагностованою і документально підтвердженою ендокринною неплідністю.

Критерії виключення:

- Наявність інших форм неплідності у шлюбі та протипоказання до застосування фізіотерапевтичних методів лікування

- Відсутність у пацієнтки бажання та змоги дотримання протоколу дослідження.

Відповідно до стандартів GCP, до початку дослідження всі пацієнтки отримали на руки інформацію щодо особливостей їх патології, запропонованого методу лікування, альтернативних методів індукції овуляції, графіку лікування та обстеження, вірогідності отримати плацебо-лікування та про можливі небажані явища. Після обговорення всіх питань, що цікавили пацієнток, до початку дослідження, вони підписали форму інформованої згоди.

Всі заходи діагностично-лікувального періоду були розплановані наступним чином: візит 1 (В-1) скринінг відбувся на 2-3 день, а візит 2 (В-2) рандомізація – на 4-5 день менструального циклу; візити 3,4,5,6 (В-3 – В-6) основного лікувального періоду проводились відповідно на 7, 9, 11 та 13 день. Візит 7 спостереження ефективності та безпечності, проводився на 2-3 день наступного менструального циклу, заключний В-8 – через місяць після В-7.

Скринінговий період

Скринінговий візит включав збір анамнезу, гінекологічний огляд, УЗ дослідження органів малого тазу, біохімічні дослідження крові, загальні аналізи крові і сечі, вимірювання АТ, ЕКГ в 12 відведеннях, пацієнткам видавався щоденник базальної температури.

На візитах В-1, В-7 і В-8 у пацієнток оцінювався оваріальний резерв відповідно до існуючих методів його оцінки [1] за показниками в балах:

- вміст фолікулоstimулюючого гормону (ФСГ) у сироватці крові: > 17МЕ/л - 0 балів, 12-17МЕ/л - 1 бал, 8-11МЕ/л - 2 бали, <8 МЕ/л - 3 бали;

- вміст естрадіолу (Е2): <10 пг/мл - 0 балів, 10-15 пг/мл - 1 бал, 16-20 пг/мл - 2 бали, > 21 пг/мл - 3 бали ;

- вміст прогестерону (Пр): <0,03 нг/мл – 0 балів, 0,03 - 0,05 нг/мл - 1 бал, 0,06-0,07нг/г – 2 бали, > 0,07 нг/мл - 3 бали;

- кількість антральних фолікулів в кожному яєчнику: < 4 - 0 балів, 4-7 – 1 бал , 8-10- 2 бали, 11-14 - 3 бали;

- об'єм кожного яєчника (за формулою: 0,532 x довжина x ширина x товщина): <7 см³ - 0 балів, 7- 9 см³ - 1 бал, 10-12 см³ – 2 бали; >12 см³- 3 бали;

- максимальна швидкість яєчникового кровотоку: < 7см/с - 0 балів, 7-10 см/с - 1 бал, 11-15 см/с - 2 бали, >15 см/с – 3 бали.

Рандомізація

На рандомізаційному візиті проводилась повторна оцінка критеріїв виключення та власне рандомізація. Окрім клініко-інструментальних методів обстеження, пацієнткам проводилось пато-психологічне дослідження, що включало опитувальник тривожності Спілбергера.

Рандомізацію проводили за запропонованою нами методикою з використанням комп'ютерної програми – генератора випадкових чисел з розподілом груп 2:1 (фактор-плацебо). Всього було скриновано 49 пацієнток, середній вік 26,3±5,5 років. З них критеріям включення відповідали 47, які і були рандомізовані та включені у дослідження.

Після рандомізації пацієнтки отримували магнітолазеротерапію на апараті МІТ-11 (Україна) з наступними параметрами: довжина хвилі – 0,86 мкм, вихідна потужність лазерного випромінення -10 мВт, індукція змінного магнітного поля 40 мТл, частота повторення імпульсів лазерного випромінення – 50 Гц. Опромінювали зони проєкції судин стегна симетрично, протягом 5 хвилин на зону, тривалість однієї процедури складала 10 хвилин. Сеанси магнітолазеротерапії з ультразвуковим дослідженням проводили на 5, 7, 9, 11, 13 дні менструального циклу. Пацієнткам, що потрапили до групи плацебо процедуру виконували на апараті з відключеним вихідним контуром.

Основний період дослідницького лікування

Період тривав 1 менструальний цикл. Протягом періоду пацієнтки приходили на візити В2-В6, на яких виконували овуляторні тести, УЗД, оцінювали щоденник базальної температури. На візиті 7 проводили оцінку безпечності лікування. Пацієнтки заповнювали опитувальник Спілбергера для встановлення впливу методу індукції овуляції на показники тривожності (особистості та реактивної) у даної категорії пацієнток.

Візит спостереження ефективності та безпечності

Після візиту В-7 пацієнтки перебували під спостереженням без лікування один менструальний цикл. На завершальному візиті В-8 проводились дослідження відповідно що і на візиті В-1 та оцінювались результати післядії лікувальних фізичних факторів.

Даний розклад дослідження мав на меті, з одного боку, максимально налагодити пацієнта та дослідника на спільну роботу, а з іншого – максимально об'єктивізувати зміни в стані пацієнток протягом дослідницького лікування.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У дослідження були включені жінки віком від 19 до 31 року, середня тривалість неплідності складала $2,25 \pm 0,42$ років.

Основним критерієм ефективності була наявність овуляції за даними УЗД, овуляторного тесту, щоденника базальної температури.

Після „розсліпнення” дані по кожній пацієнтці були віднесені до основної та контрольної групи та розподілились наступним чином:

Основна група: 31 жінка. Повноцінні овуляції отримано у 21 пацієнтки (67,7%).

Контрольна група: 16 жінок. Повноцінні овуляції отримано у 2 жінок (12,5%).

Таким чином, можна сказати, що ефективність запропонованого методу складає понад 50%, а значить вона є доведена.

За вторинні критерії ефективності було взято динаміку „оваріального резерву”. Динаміку оваріального резерву від візиту 1 до візиту 7 та візиту 8 наведено в табл. 1.

Таблиця 1. Показники оваріального резерву (в балах) жінок основної та контрольної групи до та після проведенного дослідницького лікування

| Показник | Основна група (n=30) | | | Контрольна група (n=15) | | |
|---------------------------------|-------------------------|-----------------|---------------|----------------------------|---------------|---------------|
| | Візит 1 | Візит 7 | Візит 8 | Візит 1 | Візит 7 | Візит 8 |
| ФСГ | 1,41* ±0,05 | 2,23** ±0,04 | 2,03 ±0,11 | 1,45 ±0,04 | 1,39 ±0,12 | 1,22 ±0,07 |
| Естрадіол | 1,09* ±0,03 | 2,23** ±0,04 | 2,21 ±0,13 | 1,11 ±0,11 | 1,11 ±0,14 | 1,13 ±0,08 |
| Прогестерон | 1,32 ±0,02 | 1,36 ±0,06 | 1,32 ±0,04 | 1,29 ±0,04 | 1,23 ±0,15 | 1,31 ±0,32 |
| Об'єм яєчника | 1,67* ±0,03 | 2,65** ±0,15 | 2,35 ±0,04 | 1,45 ±0,12 | 1,58 ±0,08 | 1,56 ±0,08 |
| Число антральних фолікулів | 1,32* ±0,04 | 2,56** ±0,09 | 2,33 ±0,03 | 1,34 ±0,12 | 1,47 ±0,05 | 1,42 ±0,12 |
| Швидкість яєчникового кровотоку | 1,87* ±0,05 | 2,34** ±0,08 | 2,22 ±0,09 | 1,87 ±0,08 | 1,93 ±0,05 | 1,98 ±0,06 |

Примітка: * - різниця між показниками візиту 1 та 7 достовірна ($p < 0,05$);

** - різниця між показниками в основній та контрольній групі достовірна ($p < 0,05$)

Стосовно небажаних явищ, то протягом дослідження у пацієнток не було зареєстровано жодного випадку, який можливо було пов'язати з дією магнітолазеру.

Динаміка показників рівню тривожності показала позитивний вплив як самого лікувального процесу, коли пацієнтка спілкується з лікарем впродовж тривалого періоду, отримує фізіотерапевтичне лікування в дружній атмосфері, налаштовується на позитивний результат (табл. 2).

Таблиця 2. Динаміка показників тривожності (за Спілбергером) у пацієнок обстежених груп.

| | V1 | V7 |
|-------------------------|------------|------------|
| Особиста тривожність* | | |
| Основна (n=30) | 46,6±5,91 | 44,43±3,82 |
| Контрольна (n=15) | 46,01±2,31 | 43,21±0,31 |
| Реактивна тривожність** | | |
| Основна (n=30) | 65,9±4,21 | 38,43±2,82 |
| Контрольна (n=15) | 61,61±4,23 | 48,21±5,31 |

Примітка: * - різниця між показниками до та після лікування недостовірна ($p>0,05$);
** - різниця між показниками до та після лікування достовірна ($p<0,05$).

З наведеної таблиці видно, що в обох групах знизився рівень реактивної тривожності, причому в основній групі зниження рівню реактивної тривожності було більш вираженим, що пов'язано з позитивним психологічним ефектом нормалізації менструального циклу та розумінням сприятливого прогнозу щодо бажаної вагітності.

ВИСНОВКИ ТА ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ РОЗРОБОК

1) Відповідно отриманих даних можна стверджувати, що запропонований метод є ефективним у більш ніж половині клінічних випадків. При цьому не зареєстровано серйозних небажаних явищ, що пов'язані з застосуванням процедури.

2) У порівнянні з контрольною групою і результатами до лікування у пацієнок основної групи відмічена достовірна різниця у нормалізації показників оваріального резерву, синхронізації маткового і яєчникових циклів за даними УЗД.

3) Нормалізація менструального циклу є фактором покращення психоемоційного стану пацієнок, зниження рівня тривожності.

4) Впровадження даного способу для немедикаментозної індукції овуляції є не лише ефективним, безпечним для пацієнтки, а і позбавленим негативних наслідків медикаментозної гормональної стимуляції.

5) Завдяки проведенню вищевказаного лікування можливе суттєве зменшення частоти ендокринного безпліддя, що в умовах демографічної кризи набуває не лише медичного але і соціального значення.

6) Перспективи подальших досліджень даного напрямку – фізіогінекології, можуть бути спрямовані на пошук та дослідження ефективності фізичних лікувальних чинників при інших дизгормональних захворюваннях репродуктивної системи.

ЛІТЕРАТУРА

1. Боярский, К.Ю. Фолликулогенез и современная овариальная стимуляция (обзор литературы) [Текст] / К.Ю. Боярский // Проблемы репродукции. – 2002. – Т.8, №3. – С.43-49.
2. Гилязутдинов, И.А. Нейроэндокринная патология в гинекологии и акушерстве [Текст] / И.А. Гилязутдинов, З.Ш. Гилязутдинова. - М., Медпресс-информ, 2008. - 431с.
3. Лечение женского и мужского бесплодия: вспомогательные технологии [Текст] / Под ред. В.И.Кулакова.- М.: Мединформ. Агентство, 2005. - 589с.
4. Лихачев, В.К. Практическая гинекология : Руководство для врачей [Текст] / В.К. Лихачев. – М.: Медицинское информационное агенство, 2007.- 664с.
5. Назаренко, Т. А. Бесплодие и возраст. Пути решения проблемы [Текст] / Т.А. Назаренко. - М.: МЕДпресс-информ, 2010. - 207с.
6. Пономаренко, Г.Н. Физиотерапия в репродуктивной гинекологии [Текст] / Г.Н.Пономаренко, Е.С.Силантьева, Е.Ф.Кондрина.- Санкт-Петербург, 2008.- 192 с.
7. Репродуктивная эндокринология [Текст] / под ред.С.С.Йена, Р.Б.Джаффе. – М.: Медицина, 1998. – Т.1. – 702 с.
8. Good Clinical Practice: Question & Answer Reference Guide /Ed. by M.P.Mathieu.- Barnett International.- 2007.- 56 p.

E.V. BURLAKA

EFFICACY AND SAFETY OF MAGNETIC- LASER THERAPY IN WOMEN WITH ENDOCRINE INFERTILITY

A double-blind, randomized single-center study of the efficacy and safety of magnetic-laser therapy on the projection zones of femoral vessels with the following parameters: wavelength - 0,86 m, the output laser power -10 mW, the induction of AC magnetic field 40 mT, repetition rate laser pulses - 50 Hz. The study

was conducted according to standards of Good Clinical Practice (GCP). Positive effect (ovulation) was achieved in 67,7% patients from the main group and only 12,5% of women in the placebo group (control). In the main group, positive dynamics of indicators of ovarian reserve. Adverse events and complications were not noted.

Keywords: endocrine infertility, induction of ovulation, magnetic-laser therapy.

УкрНДІ медичної реабілітації та курортології МОЗ України. Лермонтовський пров., б. Одеса, 65014, Україна

Дата поступлення: 05.12.2011 р.