

На правах рукописи

Колобова Светлана Олеговна

ЭФФЕКТИВНОСТЬ СКЭНАР-ТЕРАПИИ В КОМПЛЕКСНОМ
ЛЕЧЕНИИ НЕВЫНАШИВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ
ИНФЕКЦИОННОГО ГЕНЕЗА

(14.00.01 – акушерство и гинекология)

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва 2009

Работа выполнена на кафедре акушерства и гинекологии ФПКВ ГОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации», в Медицинском Центре планирования семьи и репродукции МУЗ Городская больница № 1 г. Заволжья Нижегородской области.

Научный руководитель:
заведующая кафедрой акушерства и гинекологии
ФПКВ ГОУ ВПО НижГМА
Минздравсоцразвития России
доктор медицинских наук

Л.В. Боровкова

Официальные оппоненты:

научный консультант
ООО «Высокие технологии Медикал»
доктор медицинских наук, профессор

Е.М. Демидова

профессор кафедры акушерства и гинекологии
педиатрического факультета
ГОУ ВПО «Российский государственный
медицинский университет Федерального агентства
по здравоохранению и социальному развитию»,
доктор медицинских наук, профессор

Л.М. Каппушева

Ведущая организация:
ГОУ ВПО «Московский
университет Министерства
Российской Федерации»

государственный медико-стоматологический
здравоохранения и социального развития

Защита состоится « » _____ 2009 года в « » часов на заседании
диссертационного совета Д 212.203.01 в ГОУ ВПО «Российский университет дружбы на-
родов» по адресу: 117333, г. Москва, ул. Фотиевой, д.6.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ГОУ ВПО «Российский уни-
верситет дружбы народов» (117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д.6).

Автореферат разослан « » _____ 2009 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор

И.М. Ордянец

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. Невынашивание беременности является актуальной медицинской и социальной проблемой, и ее частота, по данным Всемирной Организации Здравоохранения, на протяжении нескольких лет составляет 15-20% от всех желанных беременностей. В современных условиях одним из ведущих факторов невынашивания беременности является урогенитальная инфекция, в развитии которой особая роль отводится хламидиям, микоплазмам, уреоплазмам, цитомегаловирусу и вирусу простого герпеса (Л.И. Мальцева и соавт., 2005; В.Н. Кузьмин, Л.В. Адамян, 2005). Развитие репродуктивных потерь во многом определяется степенью выраженности и характером изменений иммунного статуса у беременных с инфекциями, что подчеркивает необходимость использования в комплексном лечении иммуномодулирующей терапии. Однако, по данным разных авторов (Н.Ю. Владимирова и соавт., 2007; С.М. Омаров и соавт., 2007; В.Б. Приходько и соавт., 2007; Е.А. Чернуха и соавт., 2007), несмотря на проведение комплексной антибактериальной и иммунокорригирующей терапии, частота угрозы выкидыша у пациенток с инфекционной патологией составляет 20-33,3%, фетоплацентарной недостаточности – 27-40,5%, синдрома задержки развития плода – 18-20,6%, инфицирования плода – 7,8-17,1%, перинатальной энцефалопатии – 10-12,8%. Программы иммунокоррекции требуют дальнейшей доработки, изучения или находятся на стадии клинических испытаний. В связи с чем поиск новых методов лечения для улучшения перинатальных исходов у беременных с урогенитальными инфекциями остается актуальным и своевременным.

Цель исследования: оптимизация лечебных мероприятий у беременных с невынашиванием инфекционного генеза путем включения в комплексное лечение СКЭНАР - терапии.

Задачи исследования:

1. Изучить эмбриотоксическое и тератогенное воздействие СКЭНАР-терапии у лабораторных животных.
2. Выявить характер и частоту инфекционных агентов при невынашивании беременности инфекционного генеза.
3. Определить влияние традиционных методов лечения и СКЭНАР-терапии на течение беременности, роды и послеродовый период у женщин с невынашиванием беременности инфекционного генеза.
4. Провести анализ действия традиционных методов лечения и СКЭНАР-терапии на основные параметры гомеостаза (гуморальный и клеточный иммунитет, систему провоспалительных цитокинов, гемостаз, уровень общей антиоксидантной и свободнорадикальной активности крови).
5. Оценить перинатальные исходы путем морфологического исследования плаценты, анализа пуповинной крови, слюны и слезной жидкости новорожденного.

Новизна исследования

1. Впервые убедительно доказано отсутствие эмбриотоксических и тератогенных свойств короткоимпульсных электрических сигналов СКЭНАР в эксперименте у лабораторных животных.
2. Впервые в комплексном лечении невынашивания беременности инфекционного генеза показана высокая эффективность электроимпульсной терапии с помощью аппарата СКЭНАР, которая обладает иммуномодулирующим действием, снижает уровень провоспалительных цитокинов, нормализует параметры гемостаза, повышает общую антиоксидантную и снижает свободнорадикальную активность крови, улучшает прогноз невынашивания беременности, способствует значительному снижению развития и степени тяжести воспалительных изменений в последе, снижает риск инфицирования плода.

Практическая значимость исследования. В результате проведенного исследования предложена патогенетически обоснованная высокоэффективная неинвазивная комплексная терапия невынашивания беременности инфекционного генеза, что позволило значи-

тельно улучшить перинатальные исходы.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Смешанное бактериально-вирусное инфицирование по сравнению с моноинфекциями чаще сопровождается нарушением иммунологических и гемостазиологических показателей гомеостаза, развитием невынашивания беременности, инфицированием плода.

2. СКЭНАР-терапия является высокоэффективным и неинвазивным методом комплексного лечения невынашивания беременности инфекционного генеза за счет улучшения показателей клеточного и гуморального иммунитета, снижения уровня провоспалительных цитокинов, нормализации параметров системы гемостаза, повышения общей антиоксидантной и снижения свободнорадикальной активности крови, улучшения перинатальных исходов. Внедрение результатов исследования в практику. Методика СКЭНАР-терапии в комплексном лечении невынашивания беременности инфекционного генеза, а также система диспансерного наблюдения беременных с урогенитальными инфекциями внедрены в практическую работу Медицинского Центра планирования семьи и репродукции МУЗ Городская больница №1 г. Заволжья Нижегородской области.

Личное участие автора. Автором самостоятельно проводился набор материала по теме диссертации, обследование и лечение, в том числе СКЭНАР-терапия, тематических больных, выполнена систематизация и компьютерная обработка полученных результатов.

Апробация работы и публикации. Материалы диссертации доложены на XII Международной научно-практической конференции по СКЭНАР-терапии в г. Варна, Болгария (2006 г.), на VI и VIII научной сессии ГОУ ВПО НижГМА Росздрава «Современное решение актуальных научных проблем в медицине» (2007 г., 2009 г.), на областном обществе акушеров-гинекологов (2007 – 2008 г.г.). По теме диссертации опубликовано 14 статей. Подана заявка на изобретение «Способ лечения урогенитальных инфекций» (дата поступления заявки в ФИПС 08.10.08., регистрационный номер 2008139766).

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 156 страницах машинописного текста и состоит из введения, 4 глав, посвященных обзору литературы, материалам и методам исследования, результатам собственных наблюдений и их обсуждению, выводов, практических рекомендаций и указателя использованной литературы, содержащего 222 источника (171 отечественных и 51 зарубежных). Работа иллюстрирована 25 таблицами и 11 рисунками.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования. В соответствии с поставленными в работе целью и задачами проведено комплексное клиничко-лабораторное обследование 110 беременных женщин, страдающих невынашиванием беременности инфекционного генеза. В исследование не были включены пациентки с истмико-цервикальной недостаточностью, а также с гиперандрогенией, которая подтверждалась исследованием мочи на 17-КС. В рамках выполнения научной работы все женщины с самого начала беременности были взяты на специальный учет. При общеклиническом обследовании беременных обращалось внимание на наличие жалоб, особенно связанных с признаками угрозы выкидыша и наличием воспалительных процессов нижнего отдела половых органов. Подробно собирался акушерско-гинекологический анамнез, а также выяснялось наличие экстрагенитальной патологии. Клиническое наблюдение и обследование женщин на протяжении всей беременности проводилось согласно положениям приказа МЗ РФ от 10.02.03. № 50 «О совершенствовании акушерско-гинекологической помощи в амбулаторно-поликлинических учреждениях».

Всем пациенткам основной и контрольной групп в 10-12 недель беременности проводилось бактериоскопическое и бактериологическое исследование содержимого влагалища и цервикального канала с использованием стандартных микробиологических методов и ПЦР-диагностики для определения характера микробной колонизации и обнаружения инфекционного фактора (хламидий, микоплазм, уреаплазм, вирусов простого гер-

песа 1 и 2 типа и ЦМВ). Одновременно в сыворотке крови определялись титры специфических противомикробных антител классов А, М, G методом иммуноферментного анализа (ИФА). Всем беременным с носительством инфекционных агентов в 16-18 недель в комплексе с традиционной антибактериальной и противовирусной терапией урогенитальных инфекций было назначено лечение с помощью аппарата СКЭНАР. Однако 50 пациенток отказались от лечения прибором СКЭНАР и составили контрольную группу, остальные 60 беременных дали письменное согласие на проведение СКЭНАР-терапии и образовали основную группу. После проведения лечения исследование инфекционного фактора повторялось всем пациенткам в 22-24 и 36-38 недель беременности.

Для выявления состояния иммунного статуса в 10-12, 22-24 и 36-38 недель беременности у 72 женщин (37 – из основной и 37 – из контрольной групп) в сыворотке крови определяли количество Т- и В-клеток (и их субпопуляций) методом непрямой иммунофлюоресценции. Содержание иммуноглобулинов основных классов (А, М, G) изучали методом радиальной иммунодиффузии в акриловом геле по Манчини с использованием моноспецифических сывороток против Ig G, Ig M, Ig A. Для исследования уровня провоспалительных цитокинов IL-1 β и TNF- α применяли ИФА с использованием тест-систем производства ОАО «Протеиновый контур» (г. Санкт-Петербург). Состояние свертывающей системы крови изучали с помощью развернутой коагулограммы у 40 пациенток основной и у 40 – контрольной групп в 10-12, 22-24 и 36-38 недель беременности. Для изучения общей антиоксидантной активности и интенсивности процессов свободнорадикального окисления нами было проведено исследование сыворотки крови в 10-12, 22-24 и 36-38 недель беременности у 15 пациенток основной группы и у 15 – контрольной. Определение свободнорадикальной активности проводилось методом индуцированной хемилюминесценции и выполнялось на биохемилюминометре БХЛ-06М, сопряженном с компьютером IBM. Данные о состоянии клеточного и гуморального иммунитета, показателей гемостазиограммы у здоровых беременных были получены в лаборатории Нижегородского областного клинического диагностического центра, о значениях провоспалительных цитокинов – в иммунологической лаборатории Нижегородского НИИ детской гастроэнтерологии, о параметрах хемилюминесцентного свечения сыворотки крови – на кафедре биологии НижГМА.

Состояние ФПК у всех беременных изучали при помощи ультразвукового исследования на аппарате Aloka SSD-4000 Plus с частотой датчика 3,5 МГц. Допплерометрическое исследование кровотока в системе «мать-плацента-плод» проводилось всем женщинам в 22-24 и 32-34 недели беременности.

Оценка течения родов, послеродового и раннего неонатального периода проводилась путем анализа истории родов и новорожденного. С целью выявления бактериальных и вирусных инфекций у всех новорожденных проводились ПЦР-диагностика слюны, слезной жидкости и ИФА пуповинной крови. В послеродовом периоде изучалась морфологическая картина 30 последов (15 – из основной и 15 – из контрольной групп) по общепринятой методике, описанной А.П. Миловановым (1999).

Всем пациенткам обеих исследуемых групп в ранние сроки беременности назначалось лечение кандидозного вульвовагинита и бактериального вагиноза с помощью влагалищных таблеток «Тержинан» по 1 свече на ночь в течение 10 дней, неспецифического кольпита – с применением вагинальных суппозиторий «Бетадин» по 1 свече 2 раза в день 7 дней. При рецидиве воспалительных процессов на протяжении беременности лечение повторялось. Все женщины в сроке 10-12 недель беременности были направлены в стационар для проведения профилактики и лечения угрозы прерывания беременности и ФПН. После проведенного стационарного лечения все пациентки были выписаны в удовлетворительном состоянии с сохраненной беременностью. Следует отметить, что с профилактической целью пациентки также направлялись в стационар в 16-20 и 27-30 недель беременности.

В 16-18 недель беременности всем пациенткам основной и контрольной групп назначалось традиционное этиологическое лечение урогенитальных инфекций. При хламидийной и микоплазменной инфекции использовали джозамицин по 500 мг 3 раза в сутки 10 дней, пимафуцин по 400 мг 2 раза в сутки 10 дней. При обострении ЦМВИ назначали иммуноглобулин нормальный человеческий по 25 мл на 200 мл физиологического раствора внутривенно капельно через день, всего 3 раза на курс лечения (с проведением по показаниям повторных курсов в 23-24 нед. и за 10-14 дней до родов). При первичной герпетической инфекции или обострении хронического процесса применяли зовиракс по 200 мг 5 раз в день 5 дней. Одновременно с этиотропным лечением использовались иммунокорригирующие препараты: виферон-1 ректально 2 раза в сутки 10 дней.

Пациенткам основной группы в 16-18 недель беременности в комплексе с традиционным лечением урогенитальных инфекций применялась электроимпульсная терапия с помощью аппарата «СКЭНАР-1 НТ» (ОКБ «Ритм», г. Таганрог) с использованием импульсного биполярного тока без постоянной составляющей в виде импульсов с частотой от 10 до 350 Гц, включающего режим качающейся частоты в пределах 30-120 Гц с формированием импульсов в пачки от 2 до 8 и частотой следования от 540 Гц до 4,5 кГц. СКЭНАР-терапия. Использование СКЭНАР-терапии в практическом здравоохранении утверждено на заседании Секции по традиционным методам лечения Ученого Совета Минздрава России (протокол №3 от 20 декабря 2000 г.). В эксперименте на лабораторных животных было доказано отсутствие эмбриотоксических и тератогенных свойств короткоимпульсных электрических сигналов СКЭНАР, что позволило использовать данный метод у беременных женщин. Применение СКЭНАР-терапии у пациенток во время беременности проводилось по разрешению локального этического комитета при ГУЗ «Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко» (Протокол №7 заседания комитета по этике при ГУЗ «Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко» от 11 октября 2005 г.).

Во время лечебного сеанса проводилось воздействие на биологически активные зоны поверхности кожи электродом, встроенным в корпус прибора. Курс СКЭНАР-терапии состоял из 10 ежедневных сеансов продолжительностью 35-40 минут каждый. Во время лечения использовалась общая методика воздействия с частотой импульсов 90,7 Гц, включающая обработку позвоночной, паравертебральных линий и шести точек выхода тройничного нерва на лице, шейно-воротниковой зоны, области проекции печени. На область малого таза воздействие не производилось.

Обработка полученных результатов исследования проводилась на IBM PC-совместимом персональном компьютере на базе процессора Intel Pentium-IV в статистическом пакете прикладных программ «STATISTICA» с использованием параметрических и непараметрических методов. Расчеты осуществлялись в соответствии с общепринятыми принципами статистики (О.Ю. Реброва 2006). При анализе полученных результатов определяли средние величины и стандартную ошибку ($M \pm m$). Статистическую значимость различий результатов исследования устанавливали с помощью критерия Стьюдента, критерия Манна-Уитни. Различия оценивали как значимое при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение. Несмотря на проведение в современных условиях многочисленных и эффективных методов лечения невынашивания беременности инфекционного генеза, остается высокой частота инфицирования плода и развития перинатальной энцефалопатии. В ранее проведенных работах в НижГМА была показана высокая эффективность СКЭНАР-терапии при лечении наружного генитального эндометриоза. В данных исследованиях было установлено, что электроимпульсная терапия с помощью аппарата СКЭНАР приводит к значительному снижению рецидивов наружного генитального эндометриоза и способствует восстановлению репродуктивной функции за счет снижения уровней эмбриотоксических антител и провоспалительных цитокинов, улучшения показателей клеточного и гуморального иммунитета, гемостазиологических

параметров, гемодинамики органов малого таза, повышения общей антиоксидантной активности. Приступая к настоящему исследованию, в качестве главной цели мы рассматривали выяснение целесообразности использования СКЭНАР-терапии в комплексном лечении невынашивания беременности инфекционного генеза.

На основании проведенных исследований все беременные с урогенитальными инфекциями были разделены на 2 группы, сопоставимые по возрасту, уровню образования, социальному статусу. Акушерско-гинекологический анамнез был отягощен у всех пациенток обеих исследуемых групп. Различными соматическими заболеваниями (хронический пиелонефрит, хронический бронхит, хронические заболевания желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистая патология) страдали 82% женщин контрольной и 78,3% – основной группы. Нами отмечено, что все пациентки как основной, так и контрольной групп, страдали как изолированным вагинальным кандидозом и бактериальным вагинозом, так и их сочетанием, а также неспецифическим кольпитом. Распределение моноинфекций и бактериально-вирусных ассоциаций по видовому составу, как в контрольной, так и в основной группе, достоверно не различалось. Среди моноинфекций в обеих исследуемых группах были обнаружены микоплазменная (уреаплазменная), хламидийная, ЦМВИ, герпетическая инфекция, среди смешанных – хламидийно-цитомегаловирусные, микоплазменно-герпетические, хламидийно-герпетические, хламидийно-микоплазменно-герпетические, хламидийно-микоплазменно-цитомегаловирусные ассоциации. Исключением составляла хламидийно-микоплазменная инфекция, которая встречалась только в основной группе. Нами также показано, что у пациенток, как основной, так и контрольной групп, при обследовании на урогенитальные инфекции чаще всего были выявлены смешанные бактериально-вирусные ассоциации (58,2% случаев) по сравнению с моноинфекциями (41,8% случаев).

В 16-18 недель беременности всем пациенткам основной и контрольной групп мы проводили традиционное этиологическое лечение урогенитальных инфекций. Пациенткам основной группы в 16-18 недель беременности в комплексе с традиционным лечением урогенитальных инфекций применялась СКЭНАР-терапия. Следует отметить, что при контрольном исследовании на урогенитальные инфекции в 22-24 недели беременности у всех пациенток, как контрольной, так и основной группы, рецидивов инфекции не было обнаружено.

Наши исследования показали, что использование электроимпульсной терапии в комплексном лечении невынашивания беременности инфекционного генеза существенно улучшало течение беременности и состояние плода. Так, угроза прерывания в I и II половине беременности в контрольной группе наблюдалась у 26,0% женщин, а в основной группе данный показатель снижался и составлял 11,7% случаев ($p=0,08$). Преждевременное созревание плаценты отмечено у 18% женщин контрольной группы, тогда как в основной группе данное осложнение встречалось реже и наблюдалось у 6,7% пациенток ($p=0,08$). Нами не выявлено достоверных различий по частоте развития маловодия, которая в контрольной группе составляла 4,0%, в основной – 5,0% случаев ($p=0,99$), а также многоводия – 4,0% и 3,3% случаев соответственно ($p=0,99$). В контрольной группе пациенток мы выявили задержку внутриутробного развития плода I степени – в 8% случаев и нарушение маточно-плацентарного кровотока I степени – у 10,0% женщин, тогда как в основной группе беременных данные осложнения отсутствовали ($p=0,04$ и $p=0,017$ соответственно). Реактивация инфекционного процесса наблюдалась в сроке 27-30 недель беременности у 31 (62%) женщины контрольной группы (из них у 10 (20%) – отмечена повторная реактивация в 36-38 нед.) и у 11 (18,3%) пациенток – основной. Следует отметить, что реактивация инфекции часто сопровождалась развитием угрозы прерывания беременности и ФПН у пациенток, как контрольной, так и основной группы. Всем беременным с угрозой выкидыша, развитием ФПН, реактивацией инфекции была проведена комплексная терапия, направленная на сохранение беременности и коррекцию фетоплацентарных

нарушений, а также повторные курсы традиционного этиотропного лечения.

При изучении клеточного и гуморального иммунитета в 10-12 недель беременности нами выявлено, что первичная инфекция и активация хронического процесса сопровождались изменениями в иммунной системе. Так, в 10-12 недель беременности у всех женщин как основной, так и контрольной группы, по сравнению с группой женщин с физиологическим течением беременности, наблюдалась депрессия Т-клеточного звена иммунитета (снижение уровня CD 3+ в 1,5-1,7 раза за счет уменьшения содержания CD 4+ в 1,4-1,9 раза, CD 8+ в 1,2-1,5 раза, иммунорегуляторного (ИРИ) индекса на 18-25%, и повышение концентрации NK-клеток в 1,5-1,7 раза) и дисбаланс иммуноглобулинов (снижение уровня сывороточного Ig G в 1,3-1,7 раза с одновременным увеличением Ig A в 1,5-1,6 раза, Ig M в 1,4-1,7 раза и циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) на 55-70%), что, согласно данным Л.Д. Андосовой (2006), подтверждает активацию инфекционных процессов на фоне угнетения иммунологической реактивности организма и развитие угрозы выкидыша. При изучении состояния иммунного статуса в 22-24 недели беременности мы установили, что традиционное лечение урогенитальных инфекций не оказало существенного влияния на основные параметры как клеточного, так и гуморального иммунитета, а СКЭНАР-терапия в комплексном лечении невынашивания беременности инфекционного генеза способствовала положительной динамике параметров иммунограммы. Так, в 22-24 недели гестации показатели иммунного статуса соответствовали норме у 62,2% пациенток контрольной группы и у 75,7% женщин основной группы; у 37,8% женщин контрольной группы уровни CD 3+, CD 4+, CD 8+ и значение ИРИ имели лишь тенденцию к повышению на 9,6%, 10,0 %, 13,5% и 4,5% соответственно, тогда как у 24,3% пациенток основной группы данные параметры достоверно повышались на 13,0%, 15,0%, 15% и 7,8% соответственно ($p < 0,0001$; $p < 0,0001$; $p < 0,0001$; $p < 0,0001$); уровень NK-клеток в контрольной группе снизился на 6,1 %, тогда как в основной – на 15,0%. При исследовании гуморального иммунитета в 22-24 недели беременности у пациенток контрольной группы мы отметили повышение уровня IgG на 9,7%, тогда как в основной – на 14,9% ($p < 0,0001$); снижение содержания IgA, IgM и ЦИК в контрольной группе – на 13,3%, 3,3% и 8,0% соответственно, тогда как в основной группе – на 25,3%, 8,0% и 17,0% соответственно ($p < 0,0001$; $p < 0,0001$; $p < 0,0001$). Согласно нашим исследованиям, выраженные нарушения иммунного статуса у беременных со смешанными инфекциями могут приводить к нарушению маточно-плацентарного кровотока, которое мы наблюдали у 10% пациенток контрольной группы. В сроке 36-38 недель гестации у всех женщин основной группы независимо от вида инфицирования параметры иммунограммы соответствовали физиологическим значениям. В контрольной группе нормализация показателей иммунитета в сроке 36-38 недель наблюдалась в 73% случаев, у 27% женщин – уровни CD 3+, CD 4+, CD 8+ и ИРИ были ниже, чем в основной группе на 11,8%, 14%, 2,0% и 11% соответственно ($p < 0,0001$; $p < 0,0001$; $p < 0,0001$), концентрация NK-клеток – выше на 15,8%; значение IgG было ниже, чем в основной группе на 22,1% ($p < 0,0001$), а IgA, IgM и ЦИК – выше на 17,9%, 25,9% и 14% соответственно ($p < 0,0001$; $p < 0,0001$; $p < 0,0001$). Следует отметить, что в 36-37 недель беременности у 27% пациенток контрольной группы патологические отклонения в иммунном статусе сопровождались реактивацией инфекции, из них у 10,8% – угрозой преждевременных родов.

Нами установлено, что при снижении в 10-12 недель беременности уровня CD 4+ в 1,4-1,7 раза ниже нормы проведение только традиционного лечения урогенитальных инфекций способствовало нормализации данного показателя к 22-24 неделям и отсутствию его изменений на протяжении всего срока гестации. Следовательно, при снижении в сроке 10-12 недель уровня CD 4+ в 1,8 раз и более, одновременно с традиционным лечением инфекционного фактора в 16-18 недель рекомендовано проведение курса СКЭНАР-терапии.

При исследовании содержания провоспалительных цитокинов IL-1 β и TNF- α в сы-

воротке крови в 10-12 недель беременности нами выявлено, что развитие инфекции сопровождалось активацией провоспалительных цитокинов. Так, у всех беременных основной и контрольной группы возрастали уровни провоспалительных цитокинов IL-1 β в 2-20 раз и TNF- α в 2,3-4 раза. Следует отметить, что незначительное повышение уровней IL-1 β в 2-3,5 раза и TNF- α в 2,3-4 раза предшествовало развитию через 5-7 дней клиники угрозы выкидыша. При исследовании в сроке 22-24 недели нами показано, что эффективность лечения пациенток основной группы была выше, чем в контрольной. Так, у 60% пациенток контрольной группы и у 75% – основной, показатели IL-1 β и TNF- α не отличались от нормы; у 40% женщин контрольной группы отмечено незначительное снижение уровней IL-1 β и TNF- α на 0,6% и 8,5% соответственно, тогда как у 25% пациенток основной группы – на 53,0% и 59,8% соответственно ($p=0,14$; $p=0,32$). В сроке 36-38 недель беременности показатели провоспалительных цитокинов находились в пределах нормальных значений у 80% женщин контрольной группы и у всех пациенток основной группы; у 20% женщин контрольной группы уровни IL-1 β и TNF- α оставались повышенными на 57,7% и 32,7% соответственно ($p=0,102$; $p=0,099$), что сопровождалось реактивацией инфекции и угрозой преждевременных родов.

При исследовании параметров гемостаза в 10-12 недель беременности нами было выявлено, что урогенитальная инфекция способствовала повышению агрегации тромбоцитов с АДФ на 18-29% по сравнению с физиологическими значениями в данном сроке, а также увеличению содержания фибриногена в 1,1-1,8 раза и уровня РКФМ в 1,1-5,2 раза, в связи с чем проводилась антиагрегантная терапия (при гиперагрегации тромбоцитов – курантил по 25 мг 3 раза в сутки 21 день с перерывом в 3-4 недели, при гиперфибриногемии – реополиглюкин 400 мл в сутки внутривенно капельно 5 раз через день). При изучении коагулограммы в 22-24 недели гестации нами отмечено, что СКЭНАР-терапия в комплексном лечении невынашивания беременности инфекционного генеза способствовала снижению гиперагрегации тромбоцитов и гиперкоагуляции по сравнению с традиционным лечением урогенитальных инфекций. Так, в 22-24 недели беременности в контрольной группе показатели гемостаза нормализовались у 52,5% женщин, а в основной – у 60%; у 47,5% беременных контрольной группы уровни АДФ-агрегации тромбоцитов, фибриногена и содержания РКФМ незначительно снижались на 3,2%, 9,6% и 59,3% соответственно, тогда как у 40% пациенток основной группы мы выявили достоверное уменьшение данных показателей на 16,5%, 22,4% и на 79,9% соответственно ($p<0,0001$; $p<0,0001$; $p<0,0001$). Нами установлено, что к 36-38 неделям беременности нормализация показателей гемостаза происходила у всех женщин основной группы и у 75% – контрольной. У 25% женщин контрольной группы оставались повышенными уровни АДФ-агрегации тромбоцитов – на 15,4% ($p<0,0001$), фибриногена – на 33,4% ($p<0,0001$), содержания РКФМ – на 61,7% ($p<0,0001$), причем у большинства из них имела место хроническая ФПН.

При проведении исследования свободнорадикальной активности сыворотки крови методом индуцированной хемилюминесценции в 10-12 недель беременности мы обнаружили, что у всех женщин, как контрольной, так и основной групп, наблюдалось снижение общей антиоксидантной активности в 1,54 раза и повышение свободнорадикальной интенсивности крови в 1,51 раза, что может свидетельствовать о наличии метаболических нарушений на фоне активации урогенитальных инфекций и развития угрозы прерывания беременности. При исследовании в 22-24 недели беременности мы отметили, что снижение активности воспалительного процесса на фоне проведенной терапии сопровождалось в контрольной группе незначительным повышением общей антиоксидантной активности крови на 17% и снижением интенсивности свободнорадикального окисления на 19,9%, тогда как в основной – на 23,0% ($p=0,00003$) и 25,6% соответственно ($p=0,00001$). В 36-38 недель беременности нами выявлено, что, по сравнению с параметрами хемилюминесцентного свечения в 10-12 недель, в контрольной группе женщин произошло дальнейшее повышение общей антиоксидантной активности крови на 26,5% и снижение интенсивно-

сти свободнорадикального окисления на 23,8%, тогда как в основной группе – на 47,9% ($p=0,00003$) и 29% ($p=0,00001$) соответственно, что может говорить о более эффективной коррекции метаболических нарушений при использовании СКЭНАР-терапии в комплексном лечении невынашивания беременности инфекционного генеза.

Предложенное нами использование СКЭНАР-терапии в комплексном лечении невынашивания беременности инфекционного генеза способствовало более значительному снижению осложнений родового процесса, чем применение традиционных методов лечения урогенитальных инфекций. Так, преждевременное излитие околоплодных вод в контрольной группе наблюдалось в 80% случаев, в основной – в 60% ($p=0,037$), первичная слабость родовой деятельности – в 30% и 20% соответственно ($p=0,27$), быстрые роды – в 10% и 6,7% соответственно ($p=0,73$). В контрольной группе у 90% женщин беременность закончилась срочными родами, у 10% – преждевременными, у 12% в сроке 38-40 недель было проведено кесарево сечение по поводу упорной слабости родовой деятельности, острой гипоксии плода, рубца на матке, нарастания степени тяжести позднего гестоза. Тогда как в основной группе у всех женщин роды были срочными, у 8,3% пациенток в сроке 38-40 недель проводилось оперативное родоразрешение в связи с упорной слабостью родовой деятельности, наличием рубца на матке, сердечно-сосудистой патологией.

Нами установлено, что СКЭНАР-терапия в комплексном лечении у беременных с урогенитальными инфекциями способствовала более значительному улучшению перинатальных показателей, чем традиционная терапия. В нашей работе показано, что в удовлетворительном состоянии в контрольной группе женщин родилось 68% детей, а в основной – 86,7% ($p=0,022$), с асфиксией легкой степени тяжести – 18% и 13,3% ($p=0,60$) соответственно, с нарушением процессов адаптации в раннем неонатальном периоде – 32% и 13,3% ($p=0,022$) соответственно. И только в контрольной группе пациенток недоношенными родились 10% детей, с асфиксией средней степени тяжести – 14%, гипотрофией I степени – 14%.

Согласно результатам нашего исследования у 68% детей от матерей контрольной группы и у 86,7% – основной, независимо от наличия изолированного или смешанного бактериально-вирусного инфицирования во время беременности, не было выявлено клинических проявлений инфекции; при исследовании слюны и слезной жидкости бактериальных и вирусных агентов не было обнаружено; в пуповинной крови специфические иммуноглобулины класса М отсутствовали, а были выявлены специфические иммуноглобулины класса G к возбудителям инфекций в титре, меньшем в 2 раза, чем титр соответствующих антител матери, что свидетельствует не о внутриутробной инфекции, а о трансплацентарной передаче антител. Нами установлено, что инфицирование плода наблюдалось у пациенток, перенесших реактивацию смешанных инфекционных процессов. Так, у 32% детей, рожденных от матерей контрольной группы со смешанным инфицированием, в 18% случаях была выявлена врожденная пневмония, в 14% – конъюнктивит. При исследовании пуповинной крови были обнаружены специфические иммуноглобулины класса М, титр специфических иммуноглобулинов класса G превышал титр материнских антител в 2-4 раза. Нами показано, что СКЭНАР-терапия в комплексном лечении невынашивания беременности инфекционного генеза достоверно снижает развитие инфицирования плода на 50% ($p=0,022$) по сравнению с традиционным лечением. Так, в основной группе женщин пневмонией страдали только 13,3% новорожденных, родившихся у пациенток со смешанным инфицированием, случаев развития конъюнктивита выявлено не было.

Нами показано, что наиболее выраженные воспалительные изменения в последах пациенток как контрольной, так и основной групп, наблюдались чаще при смешанном инфицировании, чем при моноинфекции. При проведении морфологического исследования последов контрольной группы нами было выявлено, что у 66,7% пациенток плацентиты характеризовались выраженными, распространенными воспалительными изменениями с признаками относительной компенсированной или субкомпенсированной хронической плацентарной недостаточности и хорошо развитыми компенсаторно-приспособительными

реакциями; у 13,3% – мелкоочаговыми воспалительными инфильтратами в плодных оболочках, субхориальном пространстве, базальной пластинке; у 6,7% – единичными участками воспаления в плодных оболочках и в базальной пластинке без повреждения амниотического эпителия; у 13,3% женщин контрольной группы воспалительные изменения в последах отсутствовали. Мы установили, что СКЭНАР-терапия в комплексном лечении невынашивания беременности инфекционного генеза достоверно снижает на 53,8% ($p=0,02$) развитие и степень тяжести плацентитов по сравнению с традиционным лечением. Так, в последах основной группы в 13,3% случаев обнаружены единичные мелкоочаговые воспалительные инфильтраты в плодных оболочках, включая слой амниотического эпителия и субхориальное пространство, и в базальной пластинке; в 26,7% – немногочисленные мелкие воспалительные очаги в плодных оболочках и в базальной пластинке без повреждения амниотического эпителия; в 60% – явления плацентитов отсутствовали, что подтвердило факт более гладкого течения беременности, состояния фетоплацентарного комплекса и новорожденных у женщин, получавших СКЭНАР-терапию в комплексном лечении урогенитальных инфекций.

На основании проведенных исследований мы установили, что смешанное инфицирование по сравнению с моноинфекциями чаще способствует нарушению иммунологических и гемостазиологических показателей гомеостаза, повышению уровней провоспалительных цитокинов, невынашиванию беременности и инфицированию плода. Сравнение результатов лечения беременных с урогенитальными инфекциями позволяет сделать вывод в пользу СКЭНАР-терапии, которая в комплексном лечении оказывает более существенное влияние на клеточный и гуморальный иммунитет, систему провоспалительных цитокинов, параметры гемостаза, общую антиоксидантную и свободнорадикальную активность крови и приводит к улучшению вынашивания беременности и перинатальных исходов.

ВЫВОДЫ

1. СКЭНАР-терапия не оказывает эмбриотоксического и тератогенного действия во время беременности у лабораторных животных.
2. При невынашивания беременности инфекционного генеза в 58,2% случаев выявлены смешанные бактериально-вирусные инфекции (хламидийно-цитомегаловирусная, хламидийно-микоплазменная, хламидийно-микоплазменно-цитомегаловирусная, микоплазменно-герпетическая), в 41,8% случаев – моноинфекции (микоплазменная, хламидийная, цитомегаловирусная, герпетическая инфекция).
3. СКЭНАР-терапия в комплексном лечении невынашивания беременности инфекционного генеза снижает частоту невынашивания беременности на 46,2%, преждевременного созревания плаценты – на 55,6%, внутриутробной задержки развития плода – на 100%, нарушения маточно-плацентарного кровотока I степени – на 100%, преждевременного излития околоплодных вод – на 10%, преждевременных родов – на 100% по сравнению с традиционным лечением урогенитальных инфекций.
4. Комплексное лечение урогенитальных инфекций с использованием СКЭНАР-терапии у беременных существенно снижает развитие и степень депрессии Т-клеточного иммунитета и сывороточного IgG с 64,8% случаев с преобладанием выраженных сдвигов в иммунной системе в контрольной группе до 24,3% – с преимущественно слабовыраженными признаками иммунодепрессии в основной группе; снижает уровень провоспалительных цитокинов сыворотки крови IL-1 β и TNF- α на 63,3% и 63,4% соответственно по сравнению с традиционным лечением; уменьшает частоту и степень гиперактивности тромбоцитов и гиперкоагуляции – с 72,5% случаев значительных изменений в контрольной группе до 40% слабовыраженных нарушений гемостаза в основной; повышает общую антиоксидантную активность сыворотки крови на 47,9% и снижает свободнорадикальную интенсивность на 29% по сравнению с традиционным лечением.
5. При снижении в сроке 10-12 недель беременности уровня CD 4+ Т-хелперов

сыворотки крови в 1,4-1,7 раза проведение только традиционного лечения урогенитальных инфекций способствует нормализации данного показателя и отсутствию его изменений на протяжении всего срока гестации.

6. Применение СКЭНАР-терапии в комплексном лечении невынашивания беременности инфекционного генеза снижает развитие и степень тяжести воспалительных процессов в последе на 53,8%; частоту инфицирования плода – на 50% по сравнению с традиционным лечением.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Все женщины с урогенитальными инфекциями и отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом должны быть госпитализированы в критические сроки по невынашиванию беременности: в 10-12, 16-20, 27-30 недель и за 2 недели до родов.

2. Всем женщинам с невынашиванием беременности инфекционного генеза в 10-12, 22-24, 36-38 недель рекомендовано обследование урогенитальные инфекции (хламидии, микоплазмы, уреаплазмы, ЦМВ, вирус простого герпеса), провоспалительные цитокины, исследование показателей иммунограммы и гемостазиограммы. В сроке 16-18 недель беременности рекомендована антибактериальная и противовирусная терапия урогенитальных инфекций. При снижении в сроке 10-12 недель уровня CD 4+ Т-хелперов сыворотки крови в 1,8 раз и более одновременно с традиционным лечением инфекционного фактора рекомендовано проведение курса СКЭНАР-терапии, состоящего из 10 ежедневных сеансов по 35-40 минут каждый с использованием общей методики воздействия с частотой импульсов 90,7 Гц, включающей обработку позвоночной, паравerteбральных линий и шести точек выхода тройничного нерва на лице, шейно-воротниковой зоны, области проекции печени. При снижении в сроке 10-12 недель уровня CD 4+ Т-хелперов сыворотки крови в 1,4-1,7 раза допускается проведение только традиционной терапии урогенитальных инфекций. При изменениях параметров гемостаза рекомендовано назначение с первого триместра беременности антиагрегантов: при повышении агрегации тромбоцитов – курантил, при гиперфибриногенемии – реополиглюкин.

3. Экстренная госпитализация и назначение терапии, направленной на сохранение беременности, необходимы при повышении концентрации TNF- α в 2,3-4 раза и IL-1 β в 2-3,5 раза, так как данные показатели могут свидетельствовать о развитии через 5-7 дней клиники угрожающего выкидыша.

4. Целью дородовой госпитализации в 37-38 недель является подготовка к самостоятельным родам, проведение профилактики аномалий родовой деятельности, преждевременного излития околоплодных вод, гипоксии плода, кровотечения в последовом и раннем послеродовом периоде.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Боровкова Л.В., Колобова С.О. Современный взгляд на проблему невынашивания беременности инфекционного генеза // Нижегородский медицинский журнал . – 2006. - №1. – С. 90-94.

2. Боровкова Л.В., Щербатюк Т.Г., Козлов Д.В., Холмогорова И.Е., Колобова С.О., Леонова Э.И., Терещенко С.В. Влияние СКЭНАР-терапии на протекание беременности самок белых беспородных крыс // Ремедиум-Приволжье. - 2006.- Спец. Выпуск (XI) – С.50-51.

3. Боровкова Л.В., Щербатюк Т.Г., Козлов Д.В., Холмогорова И.Е., Колобова С.О., Майорова М.А., Леонова Э.И., Терещенко С.В. Влияние СКЭНАР-терапии на протекание беременности самок белых беспородных крыс // Материалы сборника «Современное решение актуальных научных проблем в медицине», Н.Новгород, 2007. – С.14-17.

4. Боровкова Л.В., Щербатюк Т.Г., Холмогорова И.Е., Колобова С.О., Майорова М.А., Леонова Э.И., Терещенко С.В., Козлов Д.В. Особенности протекания беременности самок белых беспородных крыс под влиянием СКЭНАР-терапии // Нижегородский медицинский журнал . – 2007. - №6. – С. 18-21.
5. Боровкова Л.В., Колобова С.О. Влияние СКЭНАР-терапии на систему провоспалительных цитокинов при невынашивании беременности инфекционного генеза // Медицинский альманах. – 2008. - №2 (3). – С.150-153.
6. Боровкова Л.В., Артифексова А.А., Колобова С.О. Влияние СКЭНАР-терапии на состояние последа при невынашивании беременности инфекционного генеза // Нижегородский медицинский журнал . – 2008. - №3. – С. 62-66.
7. Боровкова Л.В., Колобова С.О. Влияние СКЭНАР-терапии на состояние системы гемостаза при невынашивании беременности инфекционного генеза // Нижегородский медицинский журнал . – 2008. - №5. – С. 34-41.
8. Боровкова Л.В., Колобова С.О. Влияние СКЭНАР-терапии на состояние клеточного и гуморального иммунитета при невынашивании беременности инфекционного генеза // Медицинский альманах. – 2008. - №5. – С.49-52.
9. Боровкова Л.В., Артифексова А.А., Колобова С.О. Влияние СКЭНАР-терапии на состояние последа при невынашивании беременности инфекционного генеза // Материалы IV Съезда акушеров-гинекологов России, М., 2008. – С.30-31.
10. Боровкова Л.В., Колобова С.О. Влияние СКЭНАР-терапии на систему провоспалительных цитокинов при невынашивании беременности инфекционного генеза // Материалы IV Съезда акушеров-гинекологов России, М., 2008. – С.31-32.
11. Боровкова Л.В., Артифексова А.А., Колобова С.О. Влияние СКЭНАР-терапии на течение беременности, родов, состояние новорожденного и ребенка первого года жизни у женщин с невынашиванием беременности инфекционного генеза // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2009. – Т.9. - №2. – С.53-58.
12. Боровкова Л.В., Колобова С.О. Эффективность СКЭНАР-терапии в комплексном лечении невынашивания беременности инфекционного генеза // Вестник РУДН, серия Медицина. – 2009. – №6. – С.317-325.
13. Боровкова Л.В., Колобова С.О. Роль урогенитальных инфекции в развитии невынашивания беременности // Ремедиум-Приволжье. – 2009. – №4. – С.29-32.
14. Боровкова Л.В., Артифексова А.А., Колобова С.О. Влияние СКЭНАР-терапии на течение беременности, родов, состояние новорожденного и ребенка первого года жизни у женщин с невынашиванием беременности инфекционного генеза // Медицинский альманах. – 2009. - №8. – С.159-163.

Подана заявка на изобретение «Способ лечения урогенитальных инфекций» (дата поступления заявки в ФИПС 08.10.08., регистрационный номер 2008139766).

Эффективность СКЭНАР-терапии в комплексном лечении невынашивания беременности инфекционного генеза Колобова Светлана Олеговна В работе впервые доказано отсутствие эмбриотоксических и тератогенных свойств короткоимпульсных электрических сигналов СКЭНАР в эксперименте у лабораторных животных. Показана высокая эффективность электроимпульсной терапии с помощью аппарата СКЭНАР в комплексном лечении невынашивания беременности инфекционного генеза за счет нормализации параметров клеточного и гуморального иммунитета, коагулирующих свойств крови, снижения уровня провоспалительных цитокинов, повышения общей антиоксидантной активно-

сти и снижения свободнорадикальной активности крови. Установлено, что СКЭНАР-терапия способствует более значительному снижению невынашивания беременности, степени развития воспалительных изменений в последе, инфицирования плода по сравнению с традиционным лечением урогенитальных инфекций. Определены критерии включения СКЭНАР-терапии в комплексное лечение урогенитальных инфекций у беременных в зависимости от уровня CD 4+ Т-хелперов сыворотки крови. Предложена методика СКЭНАР-терапии в комплексном лечении невынашивания беременности инфекционного генеза. Разработана система диспансерного наблюдения беременных с урогенитальными инфекциями.

Efficiency of SCENAR therapy in complex treatment of miscarriage with infectious genesis

Kolobova Svetlana In this work, for the first time, demonstrated the absence of foetus toxic and teratological characteristics short wave electric signals SCENAR in experiment by laboratory animals. It is demonstrated high effective electric impulse therapy with using SCENAR apparatus in complex therapy by miscarriage with infectious genesis because of stimulation degree cellular and humoral immunity, coagulation characteristics of blood, lowering of degree anti-inflammatory cytokines, rising antyoxidant activity and lowering free radical activity of blood. It is demonstrated that, SCENAR therapy help reducing miscarriage, degree of development by inflammatory changes in placenta in comparison with traditional treatment urogenitalian infections. It is decided criterions of using SCENAR therapy in complex treatment urogenitalian infections by pregnant, depending of the level CD 4+T-helpers in serum blood. It is offered the method of SCENAR therapy in complex treatment of miscarriage with infectious genesis. It is devised the system of clinical observation pregnant with urogenitalian infections.

Список принятых сокращений

- АДФ – аденозиндифосфат
- ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота
- ИФА – иммуноферментный анализ
- ПЦР – полимеразная цепная реакция
- РКФМ – растворимые комплексы фибрин-мономеров СКЭНАР – самоконтролируемый энерго-нейро-адаптивный регулятор
- УЗИ – ультразвуковое исследование
- ФПН – фетоплацентарная недостаточность
- ФПК – фетоплацентарный комплекс
- ЦИК – циркулирующие иммунные комплексы
- ЦМВ - цитомегаловирус
- ЦМВИ – цитомегаловирусная инфекция
- CD 3+ – зрелые Т-лимфоциты
- CD 4+ – Т-хелперы/индукторы
- CD 8+ – Т-супрессоры/цитотоксические клетки
- И – интерлейкин
- НК – natural killers (клетки – естественные киллеры)
- TNF- α – фактор некроза опухоли α