

16. Сабурова И. Ю. Определение мутации гена JAK2 у пациентов с хроническими миелопролиферативными заболеваниями. // И. Ю. Сабурова, Я. С. Онимитчук И. И. Зотова Ученые записки СПбГМУ им. Акад. И. П. Павлова-2008.-Т.ХУ-№ 4.- С. 32–35).
17. Соколова Н. А. Изменения в представлении о патогенезе Pn-негативных миелопролиферативных заболеваний. // Н. А. Соколова Молодой ученый.-2011.-№ 5.-С. 46–49
18. Чехун В. Ф. Молекулярно-біологічні аспекти структурно-функціонального стану клітинної поверхні як основа розвитку нової стратегії терапії раку // В. Ф. Чехун, В. Н. Кулик, В. П. Триндяк, І. М. Тодор // Онкологія. – 2002. – Т. 4, № 1. – С. 4–8.
19. Чехун В. Ф. Системная биология как основа диагностики и терапии онкологических больных в контексте персонализированной медицины. // В. Ф. Чехун. Здоровье Украины. 2112, май.-С. 6)
20. Tefferi Gilliland Classification of myeloproliferative disorders from Dameshek toward a semi-molecular system/Best.Pract.Res.Clin.J.ftmatol.2006.19.361–364
21. Towbin H. Electrophoretic transfer of proteins from polyacrylamide gels to nitrocellulose sheets: procedure and some applications/Н. Towbin, Т. Staehelin, J. Gordon//Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 1979. – Vol. 76, N 9. – P.4350–4354.
22. Nezlin R. Short communication. Detection of antigens in immune complexes by a dot blot assay/R. Nezlin, E. Mozes//J. Immunol. Methods. – 1995.- Vol. 184, N 2.- P. 273–276.
23. Hudson.Freese- Genetic defects in the human glycome nature reviews/Genetic.2009.vol.7/1–15,

*Pasiyeshvili Nana Merabovna,
Head of Kharkov regional clinical perinatal center
E-mail: pasonana@mail.ru*

The optimization of perinatal outcomes in pregnant women at high risk

Abstract: The study included 90 women, pregnancy which was complicated by the activation of urogenital infection. The course of pregnancy on a background of urogenital infection is characterized by hormonal and immune homeostasis pregnant, endothelial dysfunction, which negatively affects the perinatal indicators. The use of ozone therapy is pathogenetically justified effective method of treatment urogenital infections and prevention of perinatal complications, and can be recommended for widespread implementation in obstetric practice.

Keywords: gestation complications, urogenital infection, ozone therapy.

*Пасиешвили Нана Мерабовна,
Главный врач Харьковского областного
клинического перинатального центра,
E-mail: pasonana@mail.ru*

Оптимизация перинатальных исходов у беременных высокого риска

Аннотация: Под наблюдением находились 90 женщин, беременность у которых осложнилась активизацией урогенитальной инфекции. Течение беременности на фоне урогенитального инфицирования характеризуется нарушением гормонального и иммунного гомеостаза беременной, эндотелиальной дисфункцией, что отрицательно влияет на перинатальные показатели. Применение озонотерапии является патогенетически обоснованным эффективным методом лечения урогенитальных инфекций и профилактики перинатальных осложнений, а также может быть рекомендовано для широкого внедрения в акушерскую практику.

Ключевые слова: осложнения беременности, урогенитальная инфекция, озонотерапия.

Несмотря на значительные успехи современного акушерства в снижении перинатальной заболеваемости и смертности, эти показатели, к сожалению, продолжают оставаться высокими, их частота составляет 30–45% и не имеет тенденции к снижению [3,6–10]. Среди причин осложнений беременности одно из ли-

дирующих мест занимают инфекционные факторы, связанные с дисбалансом микробиоценоза генитального тракта, который приводит не только к резкому увеличению риска контаминации условно-патогенными возбудителями, но и повреждает секреторные барьеры влагалища и шейки матки. При дальнейшем распространении инфекции в процесс вовлекаются околоплодные оболочки, возбудитель проникает в околоплодные воды, плод оказывается в инфицированной среде. Развивается «синдром инфекции околоплодных вод», к проявлениям которого относятся внутриутробное инфицирование плода, хориоамнионит, плацентит, многоводие. В результате воздействия эндотоксина и фосфолипаз, вырабатываемых бактериями, развивается реакция местного воспаления с повышением концентрации простагландинов, что заканчивается несвоевременным излитием околоплодных вод, преждевременными родами [4,42–47]. С другой стороны васкулиты в децидуальной оболочке и терминальных сосудах приводят к тромбозам, инфарктам, кальцинатам плаценты, что проявляется невынашиванием беременности, плацентарной дисфункцией, развитием дистресса плода, синдрома задержки развития плода (СЗРП) [5,25–29]. В результате значительно ухудшаются перинатальные показатели, исходы беременности и родов, профилактика которых имеет большое социальное и медицинское значение.

Несмотря на значительное количество исследований, посвященных осложнениям беременности, обусловленных урогенитальными инфекциями, вопросы их патогенеза, лечения и профилактики все еще остаются открытыми [6,1163–1170]. При гестационных осложнениях нарушается равновесие в гормональной и иммунной системах организма женщины, цитокиновом статусе [7,21–39]. В последнее время доказано, что в возникновении осложнений беременности немаловажную роль играет эндотелиальная дисфункция, которая характеризуется нарушением содержания сосудистоэндотелиального фактора роста (VEGF), эндотелина-1 (ЭТ-1), однако влияние инфекционных агентов на ее состояние до сих пор не выяснено.

Среди способов лечения и профилактики осложнений беременности, обусловленных инфекционными факторами, преимущественно используются антибиотики, противовирусные препараты, иммунокорректоры. Однако все перечисленные методы имеют отрицательное влияние как на состояние матери, так и плода, в связи с чем их применение ограничено. При этом все большее распространение в медицин-

ской практике находят немедикаментозные методы терапии.

С помощью экспериментальных и клинических исследований установлена высокая эффективность озона при лечении многих заболеваний, в том числе в акушерстве и гинекологии [1,54–57]. Лечебный эффект озона основан на целом ряде известных механизмов его биологического действия: иммуномодулирующем, противовоспалительном, анальгезирующем и др. [2,10–14] Таким образом, широкий спектр терапевтического действия озона позволяет применить его в комплексном лечении многих заболеваний. Хотя озонотерапия является эффективным средством лечения в практической медицине, сведения о возможности применения озона для профилактики осложнений беременности инфекционного генеза в доступной литературе отсутствуют.

Учитывая вышеизложенное целью работы явился поиск эффективного способа предотвращения осложнений беременности, обусловленных инфекционными факторами, для улучшения перинатальных исходов у женщин высокого риска.

Материалы и методы исследования. Для достижения поставленной цели под нашим наблюдением находились 90 женщин, беременность у которых осложнилась активизацией урогенитальной инфекции (УГИ). При обследовании у них был обнаружен дисбиоз влагалища, обусловленный неспецифическим кольпитом, бактериальным вагинозом, микотическим и протозойным вагинитом. Контрольную группу составили 30 беременных с физиологическим течением беременности и нормобиоценозом половых путей. Всем беременным проводилось полное клинико-лабораторное и ультразвуковое обследование, бактериоскопическое и бактериологическое исследование содержимого влагалища, диагностика заболеваний передающихся половым путем методом ПЦР. Определение уровней гормонов (эстрадиол, прогестерон, кортизол, окситоцин) осуществлялось иммуноферментным методом набором реактивов фирмы “Биорад”. Уровень эндотелина-1 определялся иммуноферментным методом с использованием стандартных наборов реактивов ELISA System (Великобритания). Уровень VEGF определялся с помощью иммуноферментного набора «Вектор-Бест» (Россия). Содержание фактора некроза опухолей (TNF) и интерлейкинов (IL-1, IL-6, IL-10) в сыворотке крови определялось твердофазным иммуноферментным методом с помощью набора реагентов ProCon. Изучение иммунного статуса (Т- и В-лимфоцитов, NK-клеток)

проводилось с помощью реакции непрямой поверхностной иммуофлюоресценции с использованием МАТ к фенотипическим маркерам (CD3+, CD4+, CD8+, CD16+) компании «Сорбент-ЛТД» (Россия). Иммунорегуляторный индекс (ИРИ) определяли как соотношение Т-хелперов и Т-супрессоров. Определение циркулирующих иммунных комплексов осуществляли методом спектрофотометрии в 3,5% растворе ПЭГ. Уровень иммуноглобулинов G, A, M в сыворотке крови определяли методом простой радиальной иммунодиффузии по Mancini. Полученные результаты обработаны методами вариационной статистики с использованием программы «Statistica 6.0».

В зависимости от используемого метода лечения и профилактики недонашивания беременные основной группы были разделены на 2 подгруппы. В первую подгруппу вошли 45 женщин, которым применялись общепринятые методы лечения урогенитальной инфекции с использованием комбинированных интравагинальных препаратов, антибиотиков, противогрибковых средств. Вторую подгруппу составили 45 беременных, у которых комплекс лечебно-профилактических мероприятий включал общую и местную озонотерапию.

Для получения озонированного физиологического раствора пропускали озонкислородную смесь через флакон 0,9% физраствора емкостью 200 мл в течение 10–15 мин с помощью серийного аппарата «Озон УМ-80», выпускаемым Институтом озонотерапии и медоборудования (г. Харьков). Учитывая, что озон нестабилен в водной среде, озонированный физиологический раствор использовали сразу же после получения и вводили в/в капельно со скоростью 10–20 мл/мин, что обеспечивало минимальную потерю озона. Курс лечения составил от 3 до 5 процедур. Кроме этого использовали ежедневные вагинальные тампоны с озонированным физиологическим раствором в течение 5 дней.

Результаты и их обсуждение. Изучение течения беременности у 90 женщин с наличием генитальных инфекций выявило следующие виды наиболее частой акушерской патологии: плацентарная дисфункция — у 52 (57,8%), угроза прерывания беременности в различные сроки — у 81 (90%) беременной, отягощенный акушерско-гинекологический анамнез (самопроизвольные и медицинские аборт, внематочная беременность, хронические воспалительные заболевания женских половых органов, бесплодие) — у 74 (82,2%).

В результате проведенных исследований обращало на себя внимание, что при анализе вагинальной

микрофлоры у беременных с нарушением микробиотенноза урогенитального тракта преобладали *Staphylococcus aureus* — у 55 (61,1%) беременных, *Streptococcus pyogenes* — у 31 (34,4%), реже встречались *Enterococcus*, *Enterobacteriaceae*, *Escherichia coli*. Следует отметить, что у 63 (70%) беременных выявлены ассоциации микроорганизмов. По степени чистоты влагалища обследованные беременные распределялись следующим образом: вторая степень чистоты — 8 (8,8%), третья степень — 59 (65,6%), четвертая степень — 29 (32,2%). Кроме этого, *Gardnerella vaginalis* была выявлена у 27 (30%) беременных, *Candida albicans* — у 35 (38,9%), *Chl. trachomatis* — у 12 (13,3%), *Mycoplasma hominis* — у 8 (8,8%), *Ureaplasma urealyticum* — у 8 (8,8%), *Herpesvirus simplex* — у 6 (6,7%), *Cytomegalovirus* — у 5 (5,5%) женщин.

После проведенной комплексной озонотерапии обсемененность половых путей микроорганизмами выявлена у 3 (6,7%) беременных, в отличие от результатов традиционного лечения — 14 (31,1%). Эффективность применения медицинского озона также подтверждается результатами бактериоскопического исследования: вторая степень чистоты влагалища у 31 (68,9%) после традиционного лечения и 42 (93,3%) — после озонотерапии, третья степень чистоты — у 14 (31,1%) и 3 (6,7%) соответственно.

Результаты проведенного иммунологического исследования свидетельствуют о том, что у беременных с урогенитальным инфицированием относительное количество лимфоцитов составило $26,1 \pm 1,5\%$ по сравнению с контролем $32,6 \pm 0,7\%$ ($p < 0,05$). Содержание Т-лимфоцитов (CD3+) у беременных с УГИ составило $52,5 \pm 1,9\%$, достоверно отличаясь от указанных показателей у беременных группы контроля ($66,1 \pm 2,2\%$) ($p < 0,05$). Относительное количество Т-хелперов (CD4+) у беременных с УГИ оказалась достоверно ниже ($27,3 \pm 1,8\%$) в сравнении с соответствующими показателями беременных контрольной группы ($36,9 \pm 1,4\%$) ($p < 0,05$). В то же время при оценке изменений в Т-супрессорной субпопуляции лимфоцитов у инфицированных беременных было выявлено достоверное снижение только абсолютного содержания Т-супрессоров по сравнению с контролем: $0,21 \pm 0,02 \cdot 10^9/\text{л}$ против $0,38 \pm 0,02 \cdot 10^9/\text{л}$, тогда как изменение относительного содержания этой субпопуляции Т-лимфоцитов было несущественным в сравнении с контрольными цифрами. Такое количественное перераспределение регуляторных субпопуляций Т-лимфоцитов вызывало достоверное снижение ИРИ у инфицированных беременных

в сравнении со здоровыми — $1,21 \pm 0,06$ и $1,75 \pm 0,09$ соответственно ($p < 0,05$).

При исследовании В-клеточного звена иммунитета было выявлено, что относительное содержание В-лимфоцитов (CD19+) у беременных с УГИ ($11,9 \pm 1,1\%$) достоверно не отличалось от контрольных показателей ($10,1 \pm 0,6\%$). Также снижение абсолютного количества CD16+клеток у инфицированных беременных было достоверным ($0,12 \pm 0,01 \cdot 10^9/\lambda$) по сравнению с группой контроля ($0,18 \pm 0,01 \cdot 10^9/\lambda$) ($p < 0,05$). Процентное содержание Т-лимфоцитов у беременных с УГИ ($22,3 \pm 1,4\%$) было выше почти вдвое, чем у женщин контрольной группы ($12,1 \pm 0,8\%$) ($p < 0,05$).

Сразу после проведенного комплексного лечения с применением общей и локальной озонотерапии количество лимфоцитов увеличилось на 20% и 85%, Т-лимфоцитов — на 32%, Т-хелперов — на 35% ($p < 0,05$). Кроме того, было отмечено достоверное повышение абсолютного числа Т-супрессоров и НК-клеток — на 92% и 58% соответственно по сравнению с периодом до начала лечения, что вызвало повышение ИРИ сравнению с начальными данными на 29% ($p < 0,05$). Существенно также снизилось относительное количество недифференцированных лимфоцитов в периферической крови пациенток основной группы — на 63% ($p < 0,05$) в сравнении с начальными результатами обследования.

В гуморальном иммунитете было отмечено снижение уровней ЦИК и IgG на 39% и 24% соответственно, а также повышение содержания IgA на 41% после окончания лечения с использованием общей и местной озонотерапии ($p < 0,05$).

При исследовании цитокинового статуса обращает на себя внимание повышение содержания IL-1 в сыворотке крови при инфицировании половых путей у беременных ($63,5 \pm 1,9$ пг/мл), что может быть обусловлено активизацией резерва клеток-продуцентов в системном кровотоке на фоне истощения компенсаторных возможностей организма при беременности. Повышение содержания провоспалительных цитокинов IL-6 при развитии инфекции половых путей более чем вдвое ($53,8 \pm 2,4$ пг/мл) объясняется тем, что IL-6 повышает активность НК-клеток. Особо следует подчеркнуть абсолютное снижение содержания цитокинов IL-10 ($5,7 \pm 0,8$ пг/мл), дефицит которого является одной из главных причин активации воспалительных процессов и переходом их в хронические формы. У беременных с УГИ показатель TNF увеличивался почти в 1,5 раза, равнясь

$57,4 \pm 3,6$ пг/мл ($p < 0,05$). После проведения традиционной терапии нормализовались показатели противовоспалительных цитокинов IL-2, IL-10, в то время как цитокины IL-1, IL-6 изменялись недостоверно ($p > 0,05$) и свидетельствовали о сохранении воспалительного процесса у беременных с УГИ.

После проведения комплексной терапии нормализовались показатели противовоспалительных цитокинов IL-6 и IL-10, отмечалось достоверное уменьшение провоспалительных цитокинов IL-1 и TNF ($33,2 \pm 2,4$ пг/мл), что свидетельствовало о благоприятном действии озона на воспалительный процесс после проведенной терапии. При анализе изменений локального иммунитета после комплексного лечения обращает на себя внимание нормализация IgA и IgM. Выявленные изменения подтверждают достаточно эффективное действие озона в составе комплексной терапии на иммунный статус у беременных с инфицированием половых путей.

Анализируя гормональные показатели обследованных было определено, что у беременных с УГИ наблюдалось снижение содержания прогестерона ($93,4 \pm 4,6$ нг/мл), повышение кортизола ($551,3 \pm 38,7$ пг/мл), эстрадиола ($39,8 \pm 1,2$ нг/мл) и окситоцина ($28,9 \pm 2,6$ пг/мл). При анализе гормонального профиля в зависимости от метода лечения было выявлено повышение прогестерона и снижение кортизола у 39 (86,7%) после озонотерапии и только у 21 (46,7%) беременных после традиционного лечения.

При изучении эндотелиального статуса в контрольной группе уровень эндотелина (ЭТ-1) колебался от 7,6 до 9,7 пг/мл и в среднем составил $8,5 \pm 1,1$ пг/мл. У всех беременных с инфицированием и угрозой прерывания уровень ЭТ-1 был достоверно выше контрольных цифр и составил в среднем $24,1 \pm 2,5$ пг/мл ($p < 0,05$). Такая же тенденция отмечалась и с содержанием VEGF — повышение до $158,1 \pm 15,2$ пкг/мл, что почти в 4 раза превышает показатели контрольной группы ($43,3 \pm 3,1$ пкг/мл). При использовании традиционной терапии эндотелиальная дисфункция сохранялась у 32 (71%) беременных, при проведении озонотерапии — у 17 (37,8%).

Следует отметить, что уровни эндотелина, интерлейкинов, TNF, окситоцина, эстрадиола, определяемые после проведения профилактических мер с использованием озонотерапии, имели достоверную тенденцию к нормализации, практически достигая контрольных цифр. Осложнений или каких-либо побочных реакций со стороны матери и плода, связанных с озонотерапией, выявлено не было.

Течение беременности у женщин с УГИ, получавших традиционную терапию сопровождалось в дальнейшем угрозой прерывания беременности (86,7%), плацентарной дисфункцией (62%), преэклампсией (46,7%), СЗРП (30%), преждевременным излитием околоплодных вод (42,2%), преждевременными родами (22,2%), что имело отрицательное влияние на перинатальные показатели и исход родов. Инфицированные беременные, получавшие комплексную озонотерапию, отмечали угрозу недонашивания в 24,4% случаев, плацентарную дисфункцию — 22,2%, преэклампсию — 15,5%, СЗРП — 13,3%, преждевременное излитие околоплодных вод — 17,8%, преждевременные роды — в 11,1% наблюдений.

Анализ частоты перинатальных заболеваний у детей женщин, которые имели вагинальную инфекцию, показал высокую частоту внутриутробного инфицирования (25%) с превалированием внутриутробной пневмонии (18%). Дистресс плода отмечался у 30% после традиционного лечения и 8,8% — после озонотерапии.

Таким образом, у пациенток с урогенитальной инфекцией гестационный процесс осложняется угрозой прерывания беременности, плацентарной недоста-

точностью, дистрессом плода и внутриутробным инфицированием. Применение комплексной озонотерапии позволяет улучшить перинатальные исходы для матери и плода за счет нормализации гормональных, иммунологических и эндотелиальных показателей, играющих огромную роль в развитии гестационных осложнений у инфицированных беременных.

Выводы: 1. Инфицирование урогенитального тракта у беременных может быть причиной ухудшения перинатальных исходов беременности, в частности, недонашивания беременности, преждевременного излития вод, плацентарной дисфункции, дистресса плода, послеродовых инфекционных осложнений.

2. Течение беременности на фоне урогенитального инфицирования характеризуется нарушением гормонального и иммунного гомеостаза беременной, эндотелиальной дисфункцией, что отрицательно влияет на перинатальные показатели.

3. Применение озонотерапии является патогенетически обоснованным эффективным методом лечения урогенитальных инфекций и профилактики перинатальных осложнений, а также может быть рекомендовано для широкого внедрения в акушерскую практику.

References

1. Абубакирова А. М. Применение медицинского озона в клинике акушерства и гинекологии/А. М. Абубакирова, Т. А. Фёдорова, Т. С. Фотеева//Акушерство и гинекология. – 2002. – № 1. – С. 54–57.
2. Грищенко В. И. Озонотерапия в акушерско-гинекологической практике: методические указания для врачей/В. И. Грищенко, В. С. Лупояд, В. В. Ганичев. – Х., 2005. – 20 с.
3. Доброхотова Ю. Э. Невынашивание беременности/Ю. Э. Доброхотова//Инфекционные факторы. – М.: АдамантЪ.-2011.-16 с.
4. Тирская Ю. И. Врачебная тактика при внутриутробных инфекциях/Ю. И. Тирская, Т. Н. Белкова, Е. Б. Рудакова//Акушерство и гинекология.-2011.-№ 8.-С. 42–47.
5. Тютюнник В. Л. Изменения локального и системного иммунитета при оппортунистических инфекциях влагалища у беременных/В. Л. Тютюнник, Т. Э. Карапетян, А. Е. Донников//Акушерство и гинекология.-2013.-№ 8.-С. 25–29.
6. Donders G. Aerobic vaginitis in pregnancy/G. Donders, G. Bellen, D. Rezeberga//Br. J. Obstet. Gynaecol.-2011.-N 118 (10).-P. 1163–1170.
7. Romero R. The role of inflammation and infection in preterm birth/R. Romero, J. Espinoza, L. F. Goncalves//Semin. Reprod. Med.-2007.-N 25 (1). -P. 21–39.