

УДК 618.39-02-097-085.835.3

ПРИВЫЧНОЕ НЕВЫНАШИВАНИЕ АУТОИММУННОГО И ИНФЕКЦИОННО-АУТОИММУННОГО ГЕНЕЗА – ЭФФЕКТИВНОСТЬ ОЗОНОТЕРАПИИ

И.В. Терешкина¹, Х.М. Клементе Апумайта², Г.О. Гречканёв¹,

¹ГОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия Минздравсоцразвития»,

²ГОУ ВПО «Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова»

Гречканёв Геннадий Олегович – e-mail: grechkanev@nm.ru

Обследовано 300 беременных женщин с аутоиммунным невынашиванием. Все пациентки получали традиционное лечение, которое включало в себя глюкокортикоиды, антиагреганты и/или антикоагулянты, поливитамины. 200 пациенток дополнительно получали озонотерапию в сроки 8–12 недель беременности. Выявлено значительное положительное воздействие озонотерапии на уровень перекисного окисления липидов (ПОЛ) и антиоксидантной системы защиты. После озонотерапии также произошло достоверное снижение цитокинов в крови (TNF, IL1) и цервикальной слизи (IL6). Клинический эффект предлагаемого способа лечения выражается в доношивании до сроков нормального родоразрешения, значительном снижении осложнений гестационного процесса, родов и послеродового периода, улучшении адаптивных способностей новорожденных.

Ключевые слова: аутоиммунное невынашивание, перекисное окисление липидов, антиоксидантная система защиты, цитокины.

Three hundred pregnant females with autoimmune miscarriage were examined. As a treatment they have got glucocorticoides, antiagregants and /or anticoagulants, vitamins. For two hundred of them ozone-therapy was done once, between 8-12 gestation weeks. It was found out, that ozone had done positive influence on the level of lipid peroxidation. The same positive effect on level of cytokines (reducing TNF, IL1 in peripheral blood and IL 6 in cervical mucus) was seen. We suppose this method to have the effect of preventing of premature delivery, reducing the cases of complications of pregnancy, delivery and postpartum period, bringing better adaptation to the newborns.

Key words: autoimmune miscarriage, lipid peroxidation, antioxidant protection system, cytokines.

Введение

Проблема привычного невынашивания беременности продолжает оставаться одной из актуальных в современном акушерстве, т. к. частота этой патологии не имеет тенденции к снижению [1]. Привычные потери беременности являются

весомым фактором, который не только оказывает отрицательное влияние на репродуктивную и общесоматическую морбидность женского населения, психологическое и социальное благополучие семьи, но и поддерживает высокую материнскую и перинатальную смертность. Прогресс в этой

области имеет огромное медицинское, социальное и экономическое значение.

Среди причин невынашивания одно из ведущих мест занимают аутоиммунные процессы [2, 3], причем без проведения адекватной терапии гибель эмбриона (плода) наблюдается у 90–95% женщин [4–6].

Не вызывает сомнения, что поиск новых путей коррекции иммунного статуса с одновременным улучшением метаболических показателей является весьма актуальным.

Цель исследования – повысить эффективность лечения пациенток с невынашиванием беременности аутоиммунного и инфекционно-аутоиммунного генеза путём включения в комплексное лечение медицинского озона.

Материал и методы исследования. Для достижения поставленной цели было обследовано 300 беременных женщин с аутоиммунным невынашиванием. Основным критерием отбора в программу исследования являлись: наличие в анамнезе одного и более самопроизвольных выкидышей и/или преждевременных родов, указания на раннее развитие гестоза, плацентарной недостаточности, внутриутробной задержки развития плода в течение предыдущих беременностей, сосудистые нарушения, в том числе тромбозы периферических венозных и артериальных сосудов, а также лабораторные данные – двукратные положительные тесты с интервалом 4–6 недель на волчаночный антикоагулянт, анти-ХГЧ-антитела с интервалом 6 недель, циркуляция антифосфолипидных аутоантител (АФЛ-АТ), патологические изменения в системе гемостаза (гиперкоагуляция, гиперфункция тромбоцитов, маркеры хронического ДВС-синдрома). Аутоиммунные заболевания (системная красная волчанка, аутоиммунный тиреоидит и др.) в анамнезе отсутствовали у всех больных.

Все пациентки получали традиционное лечение, которое включало в себя глюкокортикоиды в дозе 5–10 мг (расчёт по преднизолону), антиагреганты и/или антикоагулянты в зависимости от показателей гемостаза. Из антиагрегантов в первом триместре использовали курантил в дозе 25 мг три раза в день. Исходя из показателей гемостаза, в лечение добавляли фраксипарин 0,3 мл подкожно один раз в сутки. Так же использовались поливитамины. 200 пациенток (основная группа) дополнительно получали озонотерапию, которая предусматривала ежедневное однократное введение пациенткам 400 мл физраствора, полученного обработкой озонкислородной смесью с концентрацией в ней озона 400 мкг/л. Курс – 5 дней. Озонотерапия применялась в сроки 8–12 недель беременности и сочеталась с традиционным лечением. Контрольную группу составили 100 больных, лечившихся без озона.

В пределах основной группы были выделены:

Основная группа – отсутствием в анамнезе инфекционно-воспалительных процессов. Она включала 100 беременных с аутоиммунным невынашиванием; с нормальным уровнем цитокинов в крови (TNF, IL1) и цервикальной слизи (IL6). При обследовании на ИППП (хламидиоз, уреаплазмоз и мико-

плазмоз) были получены отрицательные результаты (методом ПЦР и ПИФ) в 100% случаях. В анамнезе отсутствовали данные по хроническому эндометриту вне беременности. У 81% женщин данной группы в анамнезе было по одному выкидышу, у 19% – по два. Возраст женщин первой основной группы составил $28,0 \pm 1,0$ год.

II основная группа – с наличием инфекционно-воспалительного фактора – также включала в себя 100 женщин. Уровень цитокинов крови (TNF, IL1) и цервикальной слизи (IL6) значительно превышал норму. До беременности пациентки проходили лечение по поводу хронического эндометрита с целью восстановления фертильности. В анамнезе у 75% пациенток данной группы было два выкидыша, у 25% три и более. Возраст женщин второй основной группы составил $30,0 \pm 1,0$ год.

Для выяснения молекулярных механизмов, эффективности озонотерапии и традиционных методов лечения проводилось исследование состояния перекисного окисления липидов (ПОЛ) и антиоксидантной системы защиты сыворотки крови (АОСЗ).

В нашей работе для предварительной оценки интенсивности свободно-радикального окисления использовался скрининговый метод индуцированной хемилюминесценции (ХЛ) сыворотки крови [7]. В качестве активаторов использовали 0,05 М раствор сульфата железа и 2%-й раствор перекиси водорода. Измерение интенсивности свечения осуществляли в течение 30 секунд на приборе БХЛ-06 (биохемилюминетр) с определением показателя ОАОА – общая антиокислительная активность крови.

Для оценки интенсивности процессов ПОЛ измеряли уровни молекулярных продуктов перекисления: первичных – диеновых (ДК) и триеновых конъюгатов (ТК) и конечных – оснований Шиффа (ОШ). Полученные результаты представлены в единицах оптической плотности (для ДК и ТК) и относительных единицах оптической плотности (для ОШ) на мг общих липидов (ОЛ).

Цитокины (TNF, IL1 и IL6) определяли методом ИФА тест-системами производства ОАО «Протеиновый контур» (С.-Петербург).

Результаты и их обсуждение. Как показали проведённые исследования (таблица 1), исходный уровень ДК составлял в среднем в первой основной группе $0,45 \pm 0,03$ ед. опт. плот./мг ОЛ, что в 1,95 раза больше нормы. Во второй основной группе – $0,60 \pm 0,02$ ед. опт. плотн./мг ОЛ, что превышает нормальные значения в 2,6 раза ($p < 0,05$), а в контрольной группе – $0,51 \pm 0,04$ ед. опт. плотн./мг ОЛ, что в 2,2 раза выше нормы ($p < 0,05$). Повышенное содержание ДК было отмечено, соответственно, в первой основной группе у 70% больных, во второй у 75% и в контрольной группе у 72% больных.

У большинства больных обеих основных и контрольной групп содержание ТК также было повышено (таблица 2). Так, исходный уровень ТК в первой основной группе был повышен в 2,5 раза у 65% больных и составил $0,063 \pm 0,008$ ед. опт.

Патология беременности

плотн./мг ОЛ ($p < 0,05$), во второй основной группе – в 2,8 раза у 68% пациентов и составил $0,070 \pm 0,009$ ед. опт. плотн./мг ОЛ ($p < 0,05$), в контрольной группе превышение было в 1,8 раза, т. е. $0,045 \pm 0,008$ ед. опт. плотн./мг ОЛ у 65% пациенток.

Концентрация ОШ (таблица 1) при этом в первой основной группе была повышена в среднем в 2,12 раза у 70% больных и составила $5,3 \pm 0,5$ отн. ед./мг ОЛ, во второй основной группе – в 1,96 раза у 75% больных и составила $4,9 \pm 0,1$ отн. ед./мг ОЛ, а в контрольной группе – в 1,56 раза и составляла $3,9 \pm 0,1$ отн. ед./мг ОЛ у 72% больных.

ТАБЛИЦА 1.

Влияние озонотерапии и традиционного лечения на уровень ДК, ТК, ОШ и ОАОА в крови беременных с аутоиммунным и инфекционно-аутоиммунным невынашиванием

Исследуемый показатель	Основная группа		Контрольная группа (n=100)
	I (n=100)	II (n=100)	
ДК до лечения (ед. опт. плотн./мг ОЛ)	$0,45 \pm 0,03$	$0,60 \pm 0,02$	$0,51 \pm 0,04$
ДК после лечения (ед. опт. плотн./мг ОЛ)	$0,29 \pm 0,01^*$	$0,30 \pm 0,01^*$	$0,59 \pm 0,03$
ДК в норме (ед. опт. плотн./мг ОЛ)	$0,23 \pm 0,07$		
ТК до лечения (ед. опт. плотн./мг ОЛ)	$0,063 \pm 0,008$	$0,070 \pm 0,009$	$0,045 \pm 0,008$
ТК после лечения (ед. опт. плотн./мг ОЛ)	$0,035 \pm 0,001^*$	$0,029 \pm 0,001^*$	$0,052 \pm 0,007$
ТК в норме (ед. опт. плотн./мг ОЛ)	$0,025 \pm 0,001$		
ОШ до лечения (отн. ед./мг ОЛ)	$5,3 \pm 0,5$	$4,9 \pm 0,1$	$3,9 \pm 0,1$
ОШ после лечения (отн. ед./мг ОЛ)	$3,3 \pm 0,5^*$	$3,4 \pm 0,1^*$	$5,2 \pm 0,1^*$
ОШ в норме (отн. ед./мг ОЛ)	$2,5 \pm 1,0$		
ОАОА до лечения	$0,131 \pm 0,001$	$0,116 \pm 0,001$	$0,108 \pm 0,001$
ОАОА после лечения	$0,16 \pm 0,001^*$	$0,175 \pm 0,001^*$	$0,107 \pm 0,002$
ОАОА в норме	$0,146 \pm 0,021$		

Примечание: * $p < 0,05$ – достоверность различия показателя после лечения к его исходному значению.

Первоначальные значения ОАОА сыворотки крови (таблица 1) были снижены у 53% женщин первой основной группы и у 63% – второй основной группы и составляли в среднем $0,131 \pm 0,001$ и $0,116 \pm 0,001$, что ниже нормальных значений в 1,1 и 1,2 раза ($p < 0,05$) соответственно. Как показали проведенные исследования, у пациенток контрольной группы значения ОАОА были также снижены у 60% больных и достигали в среднем $0,108 \pm 0,001$.

Выявленные изменения в системе ПОЛ-АОСЗ соотносятся с мнением о роли данного дисбаланса в патогенезе различных осложнений беременности [8, 9].

Повторное изучение показателей ПОЛ (таблица 1) после проведенного курса озонотерапии показало, что уровень ДК снизился у 69% больных на 35% ($p < 0,05$) и составил $0,29 \pm 0,01$ ед. опт. плотн./мг ОЛ в I основной группе, во II основной группе у 80% больных на 50% ($p < 0,05$), где значе-

ния ДК составили $0,3 \pm 0,01$ ед. опт. плотн./мг ОЛ. Уровень ТК также снижался в I и II основных группах после проведения озонотерапии. В I основной группе произошло достоверное снижение ($p < 0,05$) на 44% до $0,035 \pm 0,001$ ед. опт. плотн./мг ОЛ (таблица 1). Во II основной группе показатели также достоверно снизились ($p < 0,05$) на 58% до значений $0,029 \pm 0,001$ ед. опт. плотн./мг ОЛ.

Концентрация ОШ (таблица 1) в крови женщин первой основной группы достигла нормальных значений у 70% больных и достоверно ($p < 0,05$) снизилась при этом до $3,3 \pm 0,5$ отн. ед./мг ОЛ, т. е. на 37%. Во второй основной группе значения ОШ уменьшились на 30% ($p < 0,05$) и составили $3,4 \pm 0,1$ отн. ед./мг ОЛ. Снижение показателя наблюдалось у 85% женщин. Все это сочеталось с ростом ОАОА (таблица 1).

Иная картина наблюдалась у больных контрольной группы, где, несмотря на комплексное лечение, было отмечено усиление процессов ПОЛ. Традиционное лечение практически не повлияло на средний уровень ДК и ТК в крови беременных (таблица 1).

Содержание ОШ (таблица 1) достоверно ($p < 0,05$) выросло до значений $5,2 \pm 0,1$ отн. ед./мг ОЛ. Больные с повышенной концентрацией ОШ составили в контрольной группе 87%. Также наблюдалась тенденция к снижению ОАОА у данной группы беременных (таблица 1).

ТАБЛИЦА 2.

Влияние озонотерапии и традиционного лечения на уровень интерлейкинов в крови и цервикальной слизи беременных с аутоиммунным и инфекционно-аутоиммунным невынашиванием

Исследуемый показатель	Основная группа		Контрольная группа (n=100)
	I (n=100)	II (n=100)	
TNF до лечения (пг/мл)	$45,0 \pm 0,8$	$550,0 \pm 9,0$	$370,0 \pm 10,1$
TNF после лечения (пг/мл)	$47,0 \pm 0,8$	$48,0 \pm 2,2^*$	$520,0 \pm 15,0^*$
TNF в норме (пг/мл)	≤ 50		
IL1 до лечения (пг/мл)	$42,0 \pm 0,7$	$250,0 \pm 17,0$	$120,0 \pm 12,0$
IL1 после лечения (пг/мл)	$50,0 \pm 1,2$	$50,0 \pm 1,1^*$	$240,0 \pm 9,2^*$
IL1 в норме (пг/мл)	≤ 50		
IL6 до лечения (пг/мл)	$35,0 \pm 0,8$	$150,0 \pm 13,1$	$140,0 \pm 8,1$
IL6 после лечения (пг/мл)	$41,0 \pm 0,1$	$48,0 \pm 0,5^*$	$230,0 \pm 11,2^*$
IL6 в норме (пг/мл)	≤ 50		

Примечание: * $p < 0,05$ – достоверность различия показателя после лечения к его исходному значению.

Таким образом, очевидно значительное положительное воздействие на уровень ПОЛ и ОАОА сыворотки крови беременных с аутоиммунным невынашиванием, которое заключается в выраженном снижении изначально высоких уровней молекулярных продуктов ПОЛ (ДК, ТК, ОШ) и усилении ранее ослабленной ОАОА. Данные изменения становятся еще более наглядными при сравнении их с динамикой ПОЛ и ОАОА в контроле (накопление ДК, ТК и особенно ОШ, отсутствие усиления ОАОА). Обнаруженные эффекты согласуются с данными литературы о корригирующем влиянии озона при лечении различных осложнений беременности [10, 11], в т. ч. невынашивания [9].

Для выяснения характера влияния озонотерапии и традиционного лечения на уровень цитокинов изучали показатель TNF, IL1 в крови и IL6 в цервикальной слизи.

Как показали проведённые исследования, исходные уровни цитокинов в крови и цервикальной слизи у беременных I основной группы практически не превышали нормальных значений ($p > 0,05$) и составляли в среднем TNF – $45,0 \pm 0,8$ пг/мл, IL1 – $42,0 \pm 0,7$ пг/мл, IL6 – $35,0 \pm 0,8$ пг/мл (таблица 2). Подобная картина наблюдалась у 78% пациенток. После проведённой озонотерапии у беременных I основной группы не происходило достоверного ($p > 0,05$) изменения уровня цитокинов в крови и цервикальной слизи: TNF составил $47,0 \pm 0,8$ пг/мл, IL1 $50,0 \pm 0,2$ пг/мл, IL6 – $41,0 \pm 0,1$ пг/мл (таблица 2).

У беременных II основной группы исходно наблюдалось достоверное ($p < 0,05$) повышение уровня цитокинов в крови и цервикальной слизи: TNF в 11 раз, IL1 в 5 раз, IL6 в 3 раза (таблица 2). Полученные данные согласуются с литературными [2] и, в свою очередь, подтверждают роль дисбаланса цитокинов в генезе невынашивания.

После озонотерапии произошло достоверное снижение ($p < 0,05$) цитокинов в крови и цервикальной слизи беременных (таблица 2): TNF до $48,0 \pm 2,2$ пг/мл, IL1 до $50,0 \pm 1,1$ пг/мл, IL6 до $48,0 \pm 0,5$ пг/мл. Подобная картина наблюдалась у 89% беременных с аутоиммунным невынашиванием.

В контрольной группе до лечения так же было выявлено достоверное ($p < 0,05$) повышение уровня цитокинов: TNF в 7,4 раза, IL1 в 2,4 раза, IL6 в 2,8 раза (таблица 2). Данная ситуация наблюдалась у 71% беременных с аутоиммунным невынашиванием.

Несмотря на проведённое традиционное лечение, произошло достоверное ($p < 0,05$) повышение показателей цитокинов у 85% больных.

Таким образом, проведённые исследования показали, что озонотерапия позволяет ограничить рост цитокинов в крови и цервикальной слизи, а при условии инфекционной природы патологии даже существенно снизить их уровни, что является патогенетически значимым для исхода лечения невынашивания беременности аутоиммунного генеза и согласуется с литературными данными [12].

Наблюдение за состоянием больных показало быстрое купирование болевого синдрома на фоне озонотерапии, что позволило сократить дозу применяемых препаратов. В дальнейшем повторная угроза выкидыша возникала при условии применения озонотерапии также значительно реже. Риск развития гестоза уменьшился в 2,5 раза. Беременность была сохранена и пролонгирована до родов в I и II основных группах, соответственно, у 95% и 87% женщин и только у 79% – в контроле.

Нами было установлено, что озонотерапия оказывает существенное нормализующее влияние на течение родов и послеродового периода у пациенток с аутоиммунным и инфекционно-аутоиммунным невынашиванием. Так, слабость родовой деятельности наблюдалась у них в 2,1 раза реже, чем в контрольной группе. Ранние и поздние послеро-

довые гипотонические кровотечения, которые являются частым осложнением при аутоиммунном невынашивании, при условии применения озона наблюдались у 3% пациенток I основной группы, у 5% женщин II основной группы. У беременных контрольной группы данное осложнение встретилось в 2,2 раза чаще.

Состояние новорожденных также было более благоприятным у женщин, получавших озонотерапию.

Заключение. Резюмируя вышесказанное, представляется возможным утверждать, что озонотерапия, применяемая в лечении аутоиммунного и инфекционно-аутоиммунного невынашивания беременности, имеет положительное влияние на гомеостаз беременных. В частности, под влиянием озона улучшается состояние перекисного окисления липидов, происходит снижение уровней цитокинов. Клинический эффект предлагаемого способа лечения выражается в донашивании до сроков нормального родоразрешения у абсолютного большинства пациенток, значительном снижении осложнений гестационного процесса, родов и послеродового периода, улучшении адаптивных способностей новорожденных.

Все это позволяет считать обоснованным использование медицинского озона в комплексном лечении аутоиммунного и инфекционно-аутоиммунного невынашивания беременности.



ЛИТЕРАТУРА

1. Федорова Т.А. Применение медицинского озона в клинике акушерства и гинекологии. //Материалы семинара «Новые технологии в акушерстве, гинекологии и неонатологии». М. 2002. С. 184.
2. Авруцкая В.В., Некрасова М.Г., Михайлова Е.А. Продукция интерлейкинов при физиологической и осложнённой беременности. //Мать и дитя: Матер. VII Всеросс. науч. форума. М. 2005. С. 6–7.
3. Сидельникова В. М. Актуальные проблемы невынашивания беременности. М.: Медицина. 1999. 138 с.
4. Clifford K., Rai R., Regan L. Future pregnancy outcome in unexplained recurrent first trimester miscarriage. //Hum. Reprod. 1997. V. 12. № 2. P. 387–389.
5. Coulam C.B. Immunotherapy for recurrent spontaneous abortion. //Early Pregnancy. 1995. V. 1. № 1. P. 13–26.
6. Coulam C.B., Stephenson M., Stern J. et al. Immunotherapy for recurrent pregnancy loss: analysis of results from clinical trials. // Am. J. Reprod. Immunol. 1996. V. 35. № 4. P. 352–359.
7. Контрощикова К.Н. Перекисное окисление липидов в норме и патологии: Учебное пособие. Н.Новгород. 2000. 23 с.
8. Белопухов В.М., Валева И.Х., Голованова С.Ю. и др. Влияние озона на первичный гемостаз и перекисное окисление липидов при патологически протекающей беременности в эксперименте. //Материалы IV Всеросс. науч.-практ. конф. «Озон и методы эфферентной терапии в медицине». Н.Новгород. 2000. С. 23.
9. Гречканёв Г.О. Научное обоснование применения медицинского озона в комплексном лечении невынашивания беременности. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Иваново. 1995. 24 с.
10. Гатина Т.А., Фурсова З.К., Абубакирова А.М., Фотеева Т.С. Влияние озонотерапии на активность СДГ в лимфоцитах крови после искусственного прерывания беременности в первом триместре. Материалы IV Всеросс. науч.-практ. конф. «Озон и методы эфферентной терапии в медицине». Н.Новгород. 2000. С. 103.
11. Кудряшова А.В., Сотникова Н.Ю., Панова И.А. и др. Роль иммунной системы в формировании задержки внутриутробного развития плода. Мать и дитя: Матер. VII Всеросс. науч. форума. М. 2005. С. 133–134.
12. Bocci V. Biological and clinical effects of ozone. Has ozone therapy a future in medicine? // Br. J. Biomed. Sci. 1999. V. 56. № 4. P. 270–279.