

УДК 615.38.015.2:618.3-06:616.9-022-053.1

© Н. М. Пасієшвілі, В. Г. Карпенко, К. З. Шарашидзе, 2013.

ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ ВИКОРИСТАННЯ ОЗОНОТЕРАПІЇ В ЛІКУВАННІ ВНУТРІШНЬОУТРОБНОГО ІНФІКУВАННЯ ПЛОДУ

Н. М. Пасієшвілі, В. Г. Карпенко, К. З. Шарашидзе

Харківський обласний клінічний перинатальний центр (гоп. лікар – Н. М. Пасієшвілі); 61052, Україна, м. Харків, вул. Малиновського, 4; E-mail: 5roddom@mail.ru

PATHOGENESIS GROUNDS FOR USING OZONOTHERAPY IN TREATMENT FOR FETUS INFECTION

N. M. Pasiashvili, V. G. Karpenko, K. Z. Sharashidze

SUMMARY

The use of modern methods has allowed to study the ozonotherapy in treatment of fetus infection and to develop pathogenesis prophylactic measures of this pathology.

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ОЗОНОТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ ВНУТРИУТРОБНОГО ИНФИЦИРОВАНИЯ ПЛОДА

Н. М. Пасиешвили, В. Г. Карпенко, К. З. Шарашидзе

РЕЗЮМЕ

Применение современных методов позволило изучить возможности использования медицинского озона в лечении внутриутробных инфекций, разработать патогенетические подходы к терапии указанной патологии.

Ключові слова: внутрішньоутробне інфікування плоду, озонотерапія.

Проблема внутрішньоутробного інфікування плоду (ВІП), яка обумовлена високим рівнем вірусної та бактерійної захворюваності вагітних та поразкою плоду та новонародженого, є однією з провідних проблем сучасного акушерства і перинатології [1, 6]. За даними літератури, частота ВІП становить від 25,0 до 37,0% і не має тенденції до зниження. В структурі неонатальної смертності інфекційна патологія дорівнює, за даними різних авторів, 10,0-45,0% перинатальних втрат [2, 3, 4]. Ризик розвитку ВІП залежить від використання у вагітних нераціональної антибактеріальної терапії, інвазивних способів дослідження плоду, наявності генітальних інфекцій, екстрагенітальної патології, стресових ситуацій. В результаті у плода розвиваються інфекційні захворювання, вади розвитку, невиношування вагітності, плацентарна дисфункція, затримка росту, багатоводдя, дистрес плоду, анте- або інтранатальна його загибель, асфіксія, внутрішньочерепні травми, неврологічні порушення у новонародженого [2, 7]. Все вищевикладене вказує на актуальність дослідження ВІП та необхідність розробки нових патогенетичних засобів його лікування та профілактики.

На даний час використання медичного озону дозволило виявити широкий спектр його дії: активація факторів імунітету, покращення центральної і периферичної гемодинаміки, протизапальні властивості та інші. Відносна простота методу, безпечно використання, відсутність побічних явищ сприяють

розповсюдженню озонотерапії в акушерсько-гінекологічній практиці [5].

Метою дослідження є патогенетичне обґрунтування використання озонотерапії для профілактики та лікування внутрішньоутробного інфікування плоду.

МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ

Для досягнення встановленої мети було обстежено 60 вагітних з ВІП в терміні вагітності від 22 до 36 тижнів, в яких при обстеженні було виявлено інфекції групи TORCH. Середній вік вагітних склав 24,6±4,8 років. Залежно від способу лікування ВІП були розділені на дві клінічні групи. Першу клінічну групу склали 30 вагітних, які отримали стандартну схему ведення вагітних із ВІП – використання антибактеріальної терапії – ровамідин (внутрішньовенно по 3 млн. МО на добу, 14 днів). До другої клінічної групи увійшли 30 пацієнок, яким антибактеріальну терапію було скорочено до 7 днів, а додатково було включено озонотерапію. Медичний озон використовувався шляхом внутрішньовенного введення озонованого 0,9% фізіологічного розчину (200 мл) щодня курсом 7 днів. Контрольну групу склали 30 жінок, які не мали ВІП та в яких вагітність розвивалася без ускладнень. Середній вік вагітних контрольної групи склав 23,5±3,6 років. Усім вагітним було проведено загальноклінічне обстеження, визначення коагулограми, бактеріологічне дослідження та обстеження на TORCH-інфекції. Ультразвукові дослідження проводилися на апараті

Алока 1100 «Flexus» з використанням трансабдомінального конвексного датчика 3,5 МГц у відповідності зі скринінговою програмою за загальноприйнятою методикою. Виконувалася фетометрія, доплерометрія, плацентометрія, визначалася наявність пороків розвитку плода, ознак інфікування плода, оцінювалася кількість навколоплідних вод. Усім жінкам проводилося обстеження на вміст у периферичній крові плацентарних білків: плацентарний $\alpha 1$ мікроглобулін (PP12); $\alpha 2$ мікроглобулін фертильності (PP14); трофічний β -глікопротеїд (SP1) і тестостеронстрадіолзв'язувальний глобулін (SSBG). Визначення плацентарних білків проводилося за допомогою імуноферментного аналізу, SH-групи – фотоколориметричним ультрамікрометодом. Імунологічні дослідження включали визначення кількості Т-лімфоцитів (CD3+), Т-хелперів (CD4+), Т-супресорів (CD8+), В-лімфоцитів (CD19+), натуральних кілерів (CD16+) за допомогою реакції непрямой імуофлюоресценції (СорбентЛТД, Москва). Рівень імуноглобулінів IgA, IgM, IgG визначали методом радіальної імунодифузії за Манчині. Вивчення змісту інтерлейкінів (IL-1 α , IL-2, IL-6, IL-10) та фактору некрозу пухлини (TNF α) було засновано на використанні твердофазного імуноферментного аналізу (ELISA) з використанням реагентів «Протеїновий контур» (Санкт-Петербург). Статистичну обробку результатів досліджень проведено із застосуванням стандартної програми Microsoft Excel 2000 з обчисленням критеріїв Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Серед вагітних з TORCH-інфекціями більшість жінок (68,3%) мали ранній початок статевого життя, штучні аборти в анамнезі (63,3%), запальні процеси (58,3%), ерозії шийки матки (51,7%), неплідність (20,0%), самовільні аборти (11,7%). Визначені особливості преморбідного фону мають істотне значення в інфікуванні жінки збудниками TORCH-інфекцій, зниженні захисних, адаптаційно-компенсаторних резервів макроорганізму, і в наслідок – розвитку ВІП.

Дослідження імунного гомеостазу показало, що у вагітних з TORCH-інфекціями, спостерігалися різного ступеня виразності зміни в показниках специфічного клітинного імунітету, які характеризувалися субпопуляційним дисбалансом складу Т-лімфоцитів з підвищенням імунорегуляторного індексу CD4+/CD8+, що відбиває співвідношення Т-хелперів і Т-супресорів (Th/Ts) у середньому в 2,9 рази в порівнянні з вагітними контрольної групи. Уміст В-лімфоцитів був нижче норми, причому кратність його стосовно контролю склала 1,2. Концентрація імуноглобуліну IgA в сироватці крові основної групи була знижена у 55 вагітних (91,7%). Зміни вмісту IgM зареєстровано в 47 випадках (78,3%), а рівня IgG – в 52 (86,7%) вагітних із TORCH-інфекціями. Також було встановлено, що в більшості обстежених вагітних зі значним зниженням рівня IgM у крові з'являється природний інгібуючий фактор, що також збігалось із пригніченням фагоци-

тарної активності макрофагальної ланки імунітету, особливо при зміні індексу переварювання.

Цитокиновий профіль характеризувався підвищенням IL-1 (у 1,4 рази), IL-2 (у 1,9 рази) і TNF α (у 1,8 рази), що вказує на посилення продукції прозапальних цитокинів при ВІП ($p < 0,05$). Всі інфекційні процеси супроводжуються підвищенням рівнів TNF α та IL-1, які є факторами «гострої фази» запалення, але при хронізації процесу підвищується рівень IL-6, який пригнічує виділення TNF α та IL-1, та імунна відповідь змінюється на менш активну. Тому при дослідженні цитокинів особлива увага приділялась підвищенню рівнів IL-10 (378,6 \pm 51,3 пг/мл) та IL-6 (44,2 \pm 7,8 пг/мл) при незмінних рівнях TNF α та IL-1 ($p < 0,05$). Відзначено істотне збільшення SH-груп у крові вагітних з ВІП, що свідчило про підвищене нагромадження в крові низькомолекулярних з'єднань, які містять вільні високореактивні сульфгідрильні групи, що є біохімічним субстратом природного інгібуючого фактора. При цьому концентрація SH-груп склала в середньому 4,67 \pm 0,30 г/л у вагітних із ВІП і 3,05 \pm 0,15 г/л – у контрольній групі ($p < 0,05$). З іншого боку, є доведеним, що істотне підвищення активності природного інгібуючого фактора відіграє патогенетичну роль у порушенні мікроциркуляції, викликаючи гіпоксію тканин і формування або посилення вторинного імунодефіциту. У результаті проведених досліджень білковосинтезуючої функції плаценти було виявлено, що рівень SP1 у вагітних із ВІП був у 2 рази нижче (64,7 \pm 8,2 мкг/мл), ніж у контрольній групі (125,2 \pm 6,3 мкг/мл). PP12 в основній групі був вірогідно вище в порівнянні з контрольними цифрами й не мав тенденції до зниження. Стабільно високі показники PP12 указують на первинну плацентарну недостатність, яка обумовлена наявністю материнсько-плодової інфекції.

Таким чином, у вагітних із ВІП встановлено, що імунологічний статус характеризується Т-лімфопенією і зміною співвідношення циркулюючих Т-хелперів/індукторів, унаслідок чого підвищується імунорегуляторний індекс CD4+/CD8+. Одночасно відзначено підвищення рівня циркулюючих імунних комплексів, в основному за рахунок найбільш патогенних середньо- і низькомолекулярних комплексів, і дисімуноглобулінемія з тенденцією до зниження рівня IgM. Разом з тим, зазначені порушення корелювали з клінічною симптоматикою й виразністю вторинного імунодефіцитного стану. Отже, наявність ВІП у вагітних вимагає проведення лікувальних заходів, основним напрямком яких повинна бути корекція виявлених імунологічних і метаболічних порушень у даного контингенту вагітних.

Патологічні зміни імунограм (імунна відповідь типу Th1; підвищена активність NK-клітин, низька експресія Т-супресорів) переважно спостерігалися в основній групі і не змінювалися після традиційної терапії. В другій клінічній групі після комплексного лікування зникали ознаки імунологічних розладів

та цитокинової дисфункції, а отримані параметри дорівнювали контрольним показникам. При аналізі імунного статусу після проведеної комплексної терапії у жінок другої клінічної групи вірогідно змінювався рівень Т-хелперів (CD4+), Т-супресорів (CD8+), вміст NK-клітин в порівнянні з показниками клінічної групи порівняння ($p < 0,05$). В гуморальній ланці імунітету було визначено нормалізацію IgG та IgA, які сягали контрольних значень. Цитокиновий профіль у вагітних основної групи характеризувався зниженням прозапальних цитокинів IL-1, IL-2, IL-6, IL-10 та TNF, вірогідно відрізняючись від показників жінок, що отримували традиційну терапію ($p < 0,05$). Лікування з використанням медичного озону сприяє посиленню синтезу плацентарних білків – результати визначення концентрації білків після лікування наближалися до контрольного показника. Таким чином, використання озонотерапії впливає на білковоутворюючу функцію плаценти, що приведе до правильного формування й функціонування фетоплацентарного комплексу.

Після проведеного традиційного лікування було виявлено відсутність достовірного поліпшення гемодинаміки у фетоплацентарному комплексі за даними доплерометрії та наявність ультразвукових ознак материнсько-плодової інфекції. Після комплексного лікування з використанням медичного озону доплерометричні показники свідчили про посилення кровотоку в артерії пуповини й маткових артеріях (достовірне зниження систолодіастолічної відносини (СДВ) й індексу резистентності (IP) при одночасному зниженні кровотоку в середньомозковій артерії плода (достовірне підвищення СДВ й IP). Кількість вагітних, у яких покращився материнсько-плодовий кровообіг під впливом озонотерапії, зросла в 1,4 рази, що вказує на його опосередкований вплив на гемодинамічні показники фетоплацентарного комплексу. У результаті проведеного лікування з використанням озонотерапії в 76,7% відзначалося зникнення ультразвукових ознак материнсько-плодової інфекції, у той час як при традиційному лікуванні – тільки в 26,6% вагітних.

Аналіз перебігу вагітностей в основній групі показав, що у жінок першої клінічної групи, які отримували традиційне лікування, спостерігалися загроза невиношування вагітності – у 19 (63,2%), плацентарна недостатність – у 14 (46,6%), затримка росту плода – у 10 (33,3%), передчасні пологи – у 7 (23,4%). В другій клінічній групі ці показники склали відповідно – 10 (30,0%), 8 (26,7%), 5 (16,6%) та 2 (6,7%), що вказує на високу ефективність запропонованої терапії в профілактиці ускладнень вагітності. Клініко-патогенетичні механізми впливу озонотерапії на профілактику та лікування ускладнень вагітності у жінок з ВІП заключаються в його імунокорегуючих властивостях, що підтверджується нормалізацією клінічного стану, імунологічних та метаболічних показників. Таким чином, застосування запропонованого лікувального комплексу для попередження

ускладнень вагітності у жінок з TORCH-інфекціями дозволяє покращити ефективність лікування, що підтверджується подальшим перебігом вагітності і своєчасним народженням здорових немовлят.

ВИСНОВКИ

1. Своєчасна комплексна терапія внутрішньоутробного інфікування плоду у вагітних з TORCH-інфекціями додатковим призначенням озонотерапії призводить до нормалізації імунного, інфекційного та метаболічного гомеостазу.

2. Застосування медичного озону при лікуванні ВІП у вагітних достовірно сприяє зменшенню кількості ускладнень вагітності майже вдвічі, поліпшує стан системи мати-плацента-плід, дозволяє скоротити антибактеріальну терапію, знизити її негативний вплив на організм матері та плоду, покращити результат вагітності для матері і новонародженого.

Перспективи подальших досліджень: вивчення особливостей розвитку внутрішньоутробних інфекцій залежно від етіологічного чинника, розробка диференційованих лікувальних та профілактичних заходів щодо попередження внутрішньоутробного інфікування плоду.

ЛІТЕРАТУРА

1. Астахов В. М. Особливості перебігу вагітності та післяпологового періоду у жінок зі змішаною інфекцією генітального тракту в анамнезі / В. М. Астахов, Г. В. Билим, А. В. Билим // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2001. – № 3. – С. 85–89.
2. Глуховец Б. И. Восходящее инфицирование фетоплацентарной системы / Б. И. Глуховец, Н. Г. Глуховец. – М., 2006. – 143 с.
3. Кан Н. Е. Современные технологии в диагностике и прогнозировании внутриутробных инфекций : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.01 / Кан Н. Е. ; ГУ Науч. центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН. – М., 2005. – 48 с. : табл. – Библиогр.: с. 46-48 (22 назв.).
4. Мукашева Г. К. Значение различных внутриутробных инфекций в развитии плода и новорожденного : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.09; 03.00.06 / Мукашева Г. К. / Моск. мед. академия им. И. М. Сеченова. – Москва, 1995. – 22 с.
5. Озонотерапия в акушерско-гинекологической практике : методические указания для врачей / Харьковский гос. мед. ун-т ; сост. В. И. Грищенко, В. С. Лупояд, В. В. Ганичев. – Харьков-ХГМУ, 2005 – 20 с.
6. Ушницкая Е. К. Патогенетическое и клиническое обоснование применения плазмафереза в лечении внутриутробной инфекции / Е. К. Ушницкая, Н. В. Орджоникидзе, Т. А. Федорова // Акушерство и гинекология. – 2008. – № 6. – С. 6–9.
7. Sterne G. Abnormal fetal cerebral and umbilical Doppler measurements in fetuses with intrauterine growth restriction predicts the severity of perinatal morbidity / G. Sterne, K. Bush, Y. Park // J. Clin. Ultrasound. – 2001. – № 29. – P. 146–149.