

- Опубликовано в:** Медицинский альманах, 2008. – № 3. – С. 150-153.
- Автор(ы):** Боровкова Л.В., Колобова С.О.
ГОУ ВПО «Нижегородская государственная
медицинская академия Росздрава»
- Название статьи:** Влияние СКЭНАР-терапии на систему
провоспалительных цитокинов при невынашивании
беременности инфекционного генеза
- Ключевые слова:** СКЭНАР-терапия, невынашивание беременности,
урогенитальная инфекция
- Аннотация:** В статье рассматривается развитие и обострение урогенитальных инфекций, угроза прерывания у беременных с невынашиванием инфекционного генеза во всех группах обследованных женщин связаны с повышенным уровнем провоспалительных цитокинов IL-1 β и TNF- α в сыворотке крови. Наиболее часто изменение уровней провоспалительных цитокинов IL-1 β и TNF- α наблюдается у пациенток с наличием смешанных бактериально-вирусных ассоциаций по сравнению с моноинфекциями. Применение СКЭНАР-терапии в комплексном лечении невынашивания беременности инфекционного генеза значительно снижает уровень провоспалительных цитокинов IL-1 β и TNF- α в сыворотке крови.

ВЛИЯНИЕ СКЭНАР-ТЕРАПИИ НА СИСТЕМУ ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ ПРИ НЕВЫНАШИВАНИИ БЕРЕМЕННОСТИ ИНФЕКЦИОННОГО ГЕНЕЗА

Актуальность

В современных условиях одним из ведущих факторов невынашивания беременности является урогенитальная инфекция, которая может оказывать неблагоприятное воздействие на течение беременности, состояние плода и новорожденного. Наиболее частой причиной инфекционной патологии у беременных являются генитальные микоплазмы, хламидии, вирус простого герпеса и цитомегаловирус [1, 2, 3].

В период гестации создаются условия для развития инфекции, что связано с особенностями местного и общего иммунитета у беременных.

С наступлением беременности происходит активация CD 56⁺ NK-клеток, CD 8⁺ Т-лимфоцитов-киллеров и CD 14⁺ макрофагов, которые накапливаются в большом количестве в месте имплантации и секретируют повышенное количество цитокинов Th-1 (клеточного, воспалительного) пути (ФНО, ИФН- γ , ИЛ-1,2,3), необходимых для инвазии трофобласта. Однако наполовину генетически чужеродный плод не отторгается в связи с подавлением цитолитических реакций активированных иммунокомпетентных клеток. Этот процесс происходит благодаря присутствующим на клетках трофобласта неклассическим антигенам гистосовместимости HLA-G, которые активируют KIR-рецепторы (killer-inhibitor receptor) CD 56⁺ NK-клеток, обеспечивающие выживание полуаллогенного плода в организме матери, вызывают апоптоз CD 8⁺ Т-лимфоцитов-киллеров и, таким образом, способствуют преобладанию в месте имплантации не Th-1-цитотоксического, а Th-2-гуморального ответа, который индуцирует выработку цитокинов (ИЛ-4, 5, 6, 9, 10, 13, 14, КСФ-ГМ, ЛИФ), стимулирующих рост и дифференцировку трофобласта, и препятствует прерыванию беременности [1, 2, 4, 5, 6].

Другими важными особенностями иммунитета при физиологической беременности является активация врожденного иммунитета (увеличение количества и активности моноцитов и

гранулоцитов крови, повышение концентрации белков комплемента в сыворотке крови). Вследствие поступления в материнский кровоток ряда растворимых плацентарных продуктов (плазматические мембраны синцитиотрофобласта, прогестерон, кортикотропинрилизинг гормон, хориогонический гона-дотропин, плацентарный лактоген) и угнетения продукции ИЛ-2 Т-лимфоцитами происходит значительное снижение активности и количества CD 56+ NK-клеток и CD 8+ Т- киллеров, что сопровождается активацией Th-2-пути иммунного ответа и повышением числа CD 4+ Т-хелперов. Во время нормальной беременности снижается количество В-лимфоцитов, особенно за счет В1-фракции, продуцирующей естественные полиспецифические IgM-аутоантитела, что способствует снижению риска развития аутоиммунной патологии.

Таким образом, системная гестационная иммуносупрессия (угнетение Th-1 воспалительного пути иммунного ответа) у здоровых женщин способствует формированию иммунологической толерантности по отношению к полуаллогенному плоду и вынашиванию беременности [1, 2, 5, 7].

При развитии острой или реактивации хронической урогенитальной инфекции в организме беременной женщины происходит активация местного и общего цитотоксического иммунитета, и судьба беременности отходит на второй план.

Под влиянием инфекционных агентов CD 14+ клеточные макрофаги усиливают синтез ИЛ-12, который способствует активации CD 56+ NK-клеток и повышенной выработке цитокинов Th-1-воспалительного пути, повреждающих трофобласт [2, 5].

Цитокины Th-1-пути вызывают апоптоз клеток трофобласта путем ингибирующего влияния на продукцию ростовых факторов, а также усиливают выработку протромбиназы, активацию коагуляционных механизмов, образование тромбов в сосудах трофобласта, повышают синтез ИЛ-8 и полиморфно-ядерных лимфоцитов, что ведет к разрушению эндотелия сосудов. Одновременно нарушаются защитные механизмы, способствующие вынашиванию беременности: уменьшается экспрессия HLA-G антигена, повышается количество и активность цитотоксических CD 8+киллеров, повреждающих тро-фобласт, CD 56+ NK-клеток и расположенных на них KAR-рецепторов (killer-activator receptor), наблюдается депрессия Т-клеточного звена иммунитета за счет значительного снижения количество CD 4+хелперов, увеличивается содержание CD 19+ В-лимфоцитов, снижается иммуно-регуляторный индекс относительно его уровня у здоровых беременных, вследствие чего отсутствует активация Th-2-гуморального пути иммунного ответа [1, 2, 5, 8, 9, 10, 11].

Поражение трофобласта и эндотелия сосудов приводит к выработке антифосфолипидных антител и анти-ДНК антител, формированию специфического цитотоксического иммунного ответа против антигенов плода. Повышенное количество цитокинов Th-1-пути (ФНО, ИЛ-1) способствует усилению выработки простагландинов в амнионе и децидуальной оболочке и ведет к прерыванию беременности [2, 5].

Изменения клеточного и гуморального иммунитета у беременных с бактериальными и вирусными инфекциями могут вызвать иммунные нарушения у плода, не имеющего развитой системы иммунологических реакций, нарушение течения раннего адаптационного периода у новорожденного и развитие неврологических, соматических или эндокринных нарушений у ребенка [1, 12, 13].

В связи с вышесказанным идет постоянный поиск новых методов лечения при невынашивании беременности инфекционного генеза. В литературе имеются разноречивые данные о необходимости проведения иммунокоррекции у беременных с урогенитальными инфекциями, о влиянии терапии на течение и исход беременности, состояние плода и новорожденного. Поэтому мы сочли целесообразным изучить влияние инфекций на уровень провоспалительных цитокинов у беременных с невынашиванием инфекционного генеза после проведения традиционной терапии, а также с использованием в комплексном лечении СКЭНАР-терапии (электроимпульсная терапия высокоамплитудными коротковолновыми низкочастотными электрическими сигналами).

СКЭНАР (самоконтролируемый электронейроадаптивный регулятор) предназначен для терапевтического неинвазивного электроимпульсного воздействия на кожный покров человека при различных патологических состояниях. В качестве сигнала используется импульсный биполярный ток без постоянной составляющей. Воздействующий сигнал подается в виде импульсов с частотой от

10 до 350 Гц, включая режим «качающейся» частоты (30-120 Гц) и имеет возможность формирования их в пачки от 2 до 8 с частотой следования от 540 Гц до 4,5кГц [14].

В ранее проведенных работах в НижГМА [15, 16, 17, 18] было показано, что электроимпульсная терапия с помощью аппарата СКЭНАР обладает иммуномодулирующими противовоспалительными свойствами за счет снижения уровней провоспалительных цитокинов.

Нами в эксперименте на белых беспородных крысах было показано отсутствие у короткоимпульсных сигналов СКЭНАР эмбриотоксических и тератогенных свойств [16], что позволяет использовать СКЭНАР-терапию у беременных женщин.

Цель исследования. Сравнить изменения уровня провоспалительных цитокинов у беременных с невынашиванием инфекционного генеза при проведении традиционного лечения урогенитальных инфекций и при включении в комплексное лечение СКЭНАР-терапии.

Материалы и методы. Проведено обследование 40 беременных с невынашиванием инфекционного генеза.

Всем беременным в сроке 10-12, 22-24 и 36-38 недель проводилось обследование на урогенитальные инфекции (хламидиоз, микоплазмоз, уреаплазмоз, цитомегаловирусная и герпетическая инфекция). Для диагностики микоплазмоза и уреаплазмоза использовался бактериологический посев содержимого цервикального канала. С целью обнаружения хламидий, цитомегаловирусов и вирусов простого герпеса проводилось исследование отделяемого цервикального канала методом полимеразно-цепной реакции и сыворотки крови на наличие антител (иммуноглобулинов А, М, G) к вышеуказанным инфекциям с использованием иммуноферментного анализа.

В сроке 10-12, 22-24 и 36-38 недель проводилось определение интерлейкина-1 β (1L-1 β) и фактора некроза опухоли (TNF- α) в сыворотке крови с помощью иммуноферментного анализа с использованием тест-систем «Протеиновый контур» (г. С.-Петербург).

У всех обследованных нами женщин были обнаружены урогенитальные инфекции в виде моноинфекций (35%) или бактериально-вирусных ассоциаций (65%). Пациентки были разделены на 2 группы, сопоставимые по возрасту, социальному статусу, перенесенным гинекологическим и экстрагенитальным заболеваниям. Беременным контрольной группы (20 человек) после 16-18 недель проводилась традиционная антибактериальная и противовирусная терапия, а беременным основной группы (20 человек) после 16-18 недель в комплексе с традиционным лечением применялась СКЭНАР-терапия по общей методике на 10 дней, включающая обработку шейно-воротниковой зоны, позвоночной и паравerteбральных линий, шести точек выхода тройничного нерва на лице, области проекции печени.

Обработку полученных результатов выполняли с использованием пакета прикладных программ для статистической обработки данных «Excel». Достоверность различий между сравниваемыми группами оценивали по критерию Стьюдента. Различия между сравниваемыми величинами признавали статистически достоверными при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

У беременных основной и контрольной группы в сроке 10-12 недель возрастали уровни провоспалительных цитокинов сыворотки крови, а именно: у 14 (35%) пациенток отмечалось повышение уровней 1L-1 β в 10-20 раз и TNF- α в 3-4 раза по сравнению с нормой, которое сопровождалось обострением вирусно-бактериальной инфекции, что соответствует литературным данным [9, 10, 11]. У 26 (65%) беременных произошло увеличение значения TNF- α в 2,3-4 раза, незначительное повышение уровней 1L-1 β в 2-3,5 раза, активация хронической инфекции. Данные изменения появляются за 5-7 дней до развития клинических симптомов угрозы прерывания беременности (Т.В. Панова, 2004), которая и наблюдалась у данных пациенток. Таким образом, у беременных с невынашиванием инфекционного генеза наблюдается повышение уровней провоспалительных цитокинов 1L-1 β и TNF- α [9, 10, 11].

Исследование цитокинов в контрольной группе в 20-24 недели беременности показало, что после лечения инфекционного процесса в 3 (15%) случаях наблюдалось повышение уровней 1L-1 β в 10-17 раз и TNF- α в 1,5-2 раза, что сопровождалось обострением изолированной микоплазменной

инфекции и развитием фетоплацентарной недостаточности; в 5 (25%) случаях (с хламидийно-микоплазменно-цито-мегаловирусным и микоплазменно-герпетическим инфицированием) - увеличением уровней IL-1 β в 2,5-3 раза и TNF- α в 1,5-3 раза, реактивацией инфекции, нарушением маточно-плацентарного кровотока I степени, которые предшествовали развитию клинической картины угрозы прерывания беременности. В контрольной группе у 12 (60%) женщин показатели L-1 β и TNF- α не отличались от нормы, беременность протекала без осложнений.

При изучении системы провоспалительных цитокинов в основной группе в 20-24 недели беременности у 2 (10%) пациенток выявлено увеличение значений IL-1 β в 7-12 раз и TNF- α в 1,7-2 раза, реактивация хламидийно-герпетического процесса с развитием маловодия; у 3 (15%) - повышение уровней IL-1 β в 2-3,5 раза и TNF- α в 1,7-2,5 раза, обострение хламидийно-микоплазменно-герпетической инфекции с развитием фетоплацентарной недостаточности, которые появились за 4-7 дней до угрозы прерывания беременности. У 15 (75%) пациенток основной группы, как с изолированными инфекциями, так и с бактериально-вирусными ассоциациями, не было выявлено изменений уровней провоспалительных цитокинов и клинического течения беременности.

Всем беременным с обострением инфекции, угрозой самопроизвольного выкидыша, развитием плацентарной недостаточности в 20-24 недели беременности были проведены повторные курсы традиционного этиотропного лечения, а также комплексная терапия, направленная на сохранение беременности и коррекцию фетоплацентарных нарушений.

В сроке 36-38 недель беременности в контрольной группе у 16 (80%) беременных (преимущественно с моноинфекцией) показатели провоспалительных цитокинов находились в пределах нормальных значений, случаев рецидива инфекционного процесса и угрозы преждевременных родов не наблюдалось, у 4 (20%) женщин (преимущественно с микоплазменно-герпетическим инфицированием, реактивацией инфекции в 20-24 недели, наличием фетоплацентарной недостаточности) в 2 (10%) случаях отмечено повышение уровней IL-1 β в 8-12 раз и TNF- α в 1,7-3 раза, что сопровождалось обострением инфекции, и у 2 (10%) беременных с увеличением значений IL-1 β в 1,5-2 раза и TNF- α в 1,5-2,5 раза - реинфекцией и развившейся через 3-5 дней угрозой преждевременных родов.

У всех пациенток основной группы независимо от вида инфицирования в сроке 36-38 недель беременности не было выявлено патологических изменений уровней провоспалительных цитокинов, а также не отмечено ни одного случая обострения инфекций и преждевременных родов.

Таким образом, частота изменения уровней провоспалительных цитокинов в основной группе беременных на 35% ниже, чем в контрольной. Анализируя результаты лечения, можно сделать вывод о том, что у беременных со смешанной бактериально-вирусной инфекцией повышение значений L-1 β и TNF- α развивается в 4,7 раз чаще, чем с моноинфекцией, и чаще всего нарушения наблюдаются при хламидийно-микоплазменно-цитомегаловирусном, хламидийно-микоплазменно-герпетическом, хламидийно-герпетическом и микоплазменно-герпетическом инфицировании, тогда как у пациенток с моноинфекциями патологические изменения развиваются преимущественно при микоплазменной инфекции.

Заключение

1. Развитие и обострение урогенитальных инфекций, угроза прерывания у беременных с невынашиванием инфекционного генеза во всех группах обследованных женщин связаны с повышенным уровнем провоспалительных цитокинов IL-1 β и TNF- α в сыворотке крови.

2. Наиболее часто изменение уровней провоспалительных цитокинов IL-1 β и TNF- α наблюдается у пациенток с наличием смешанных бактериально-вирусных ассоциаций по сравнению с моноинфекциями.

3. Применение СКЭНАР-терапии в комплексном лечении невынашивания беременности инфекционного генеза значительно снижает уровень провоспалительных цитокинов IL-1 β и TNF- α в сыворотке крови (с 60% случаев в контрольной группе до 25% в основной группе).

Литература

1. Кулаков В.И., Орджоникидзе Н.В., Тютюнник В.Л. Плацентарная недостаточность и инфекция. М: МИА, 2004; 494 с.
2. Долгушина Н.В., Макацария А.Д. Вирусные инфекции у беременных. М: Триада-Х; Москва, 2004; 144 с.
3. Боровкова Л.В., Колобова С.О. Современный взгляд на проблему невынашивания беременности инфекционного генеза. Нижегородский медицинский журнал 2006; 1: 90-94.
4. Кузьмин В.Н., Адамян Л.В. Вирусные инфекции и беременность. М.: Дипак, 2005. 176 с.
5. Макацария А.Д., Бицадзе В.О., Акинъшина С.В. Синдром системного воспалительного ответа в акушерстве. М: ООО «Медицинское информационное агентство», 2006. 448 с.
6. Маянский А.Н. Лекции по иммунологии. 2-е издание. Нижний Новгород: Издательство Нижегородской государственной медицинской академии, 2005. 272 с.
7. Anderson R. M. Immunisation and herd immunity. 1990. Lancet, 335, P. 641-645.
8. Аракелян А.С., Тютюнник В.Л. Пути профилактики внутриутробной инфекции. Русский медицинский журнал 2004; т. 12; 13: 800-802.
9. Качалина Т.С., Панова Т.В., Боровкова Л.В., Сумина Т.В. Влияние инфекционных факторов на течение беременности родов, состояние новорожденных у женщин с трубно-перитонеальным бесплодием в анамнезе. Нижегородский медицинский журнал 2004; 4: 155-159.
10. Панова Т.В. Рациональное ведение беременности и родов у женщин, страдавших ранее трубно-перитонеальным бесплодием: Дис. канд. мед. наук. Иваново; 2004.
11. Андосова Л.Д. Патогенетические аспекты плацентарной недостаточности при инфекции: Дис. канд. мед. наук. Нижний Новгород; 2006.
12. Corey L., Spear P. Infection with herpes simplex viruses. New Engl. J. Med. 1986; 314: 686-692.
13. Demmler G. J. Cytomegalovirus. Viral Diseases in pregnancy. 1995. Chapter 5: 69-91.
14. Ревенко А.Н. СКЭНАР-терапия и СКЭНАР-экспертиза. Учебное пособие. Часть 1-я. Екатеринбург, Издательский Дом «Филантроп», 2004. 408 с.
15. Боровкова Л.В., Холмогорова И.Е., Учайкина В.Д., Китаева Е.В., Леонова Э.И., Терещенко С.В. Научное обоснование эффективности электроимпульсной терапии по преодолению бесплодия у больных с наружным генитальным эндометриозом. Рефлексология 2005; 3: 58-60.
16. 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. Ремедиум Приволжье, спецвыпуск для врачей. Охрана здоровья матери и ребенка. Н.Новгород 2006: 50-51.
17. Боровкова Л.В., Холмогорова И.Е., Учайкина В.Д., Сумина Т.В. Эффективность электроимпульсной терапии с помощью аппарата СКЭНАР по преодолению бесплодия у пациенток с наружным генитальным эндометриозом. Материалы VIII Всероссийского научного форума «Мать и дитя»; 2006; Москва; с. 336.
18. Боровкова Л.В., Холмогорова И.Е., Учайкина В.Д., Челнокова Е.В. СКЭНАР-терапия в комплексном лечении больных с трубно-перитонеальным бесплодием инфекционного генеза. Материалы IX Всероссийского научного форума «Мать и дитя»; 2007; Москва; с.338-339.