

Опубликовано в: МЕДИЦИНСКИЙ АЛЬМАНАХ № 5, 2008, с.49-52.

Автор(ы): Боровкова Л.В., Колобова С.О.

Название статьи: Влияние СКЭНАР-терапии на состояние клеточного и гуморального иммунитета при невынашивании беременности инфекционного генеза

Ключевые слова: СКЭНАР-терапия, невынашивание, урогенитальная инфекция

Аннотация: В статье показана роль бактериальных и вирусных инфекций в развитии депрессии Т-клеточного звена иммунитета у беременных. Значительное улучшение иммунологических параметров отмечено при использовании СКЭНАР-терапии в комплексном лечении невынашивания беременности инфекционного генеза.

ВЛИЯНИЕ СКЭНАР-ТЕРАПИИ НА СОСТОЯНИЕ КЛЕТОЧНОГО И ГУМОРАЛЬНОГО ИММУНИТЕТА 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 CD56⁺ NK-клеток, CD8⁺ Т-лимфоцитов-киллеров и CD14⁺ макрофагов, которые накапливаются в большом количестве в месте имплантации и секретируют повышенное количество цитокинов Th-1 (клеточного, воспалительного) пути (ФНО, ИФН-7, 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) CD56⁺ NK-клеток, обеспечивающие выживание полуаллогенного плода в организме матери, вызывают апоптоз CD8⁺ 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, кортикотропин-рилизинг гормон, хориогонический гона-дотропин, плацентарный лактоген) и угнетения продукции ИЛ-2 Т-лимфоцитами происходит значительное снижение активности и количества CD56⁺NK-клеток и CD8⁺ Т-киллеров, что сопровождается активацией Th-2 пути иммунного ответа и повышением числа CD4⁺ 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 уроге-нитальной инфекции в организме беременной женщины происходит активация местного и общего цитотоксического иммунитета, и судьба беременности отходит на второй план.

Под влиянием инфекционных агентов CD14+ клеточные макрофаги усиливают синтез ИЛ-12, который способствует активации CD56+ 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 CD8+-киллеров, повреждающих тро-фобласт, CD56+ NK-клеток и расположенных на них KAR-рецепторов (killer-activator receptor), наблюдается депрессия Т-клеточного звена иммунитета за счет значительного снижения количества CD4+-хелперов, увеличивается содержание CD19+ В-лимфоцитов, снижается иммунорегуляторный 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 клеточное и гуморальное звено иммунитета 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 4,5 кГц [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 провоспа-лительных 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 клеточного и гуморального иммунитета 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 74 беременных с невынашиванием инфекционного генеза. Всем беременным в сроке 10-12, 22-24 и 36-38 недель проводилось обследование на урогенитальные инфекции (хламидиоз, мико-плазмоз, уреаплазмоз, цитомегаловирусная и герпетическая инфекции). Для диагностики микоплазмоза и уреаплазмоза использовался бактериологический посев содержимого цервикального канала. С целью обнаружения хламидий, цитомегало-вирусов 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 исследование иммунограммы, включающее определение количества Т_H В-клеток (и их субпопуляций), содержания иммуноглобулинов А, М, G и циркулирующих иммунокомплексов (ЦИК) в сыворотке крови методом непрямой иммунофлюоресценции с использованием моноклональных антител У всех обследованных нами женщин были обнаружены урогенитальные инфекции в виде моноинфекций (40,5%) или бактериально-вирусных ассоциаций (59,5%). Пациентки были разделены на 2 группы, сопоставимые по возрасту, социальному статусу, перенесенным гинекологическим и экстрагенитальным заболеваниям. Беременным контрольной группы (37 человек) после 16-18 недель проводилась традиционная антибактериальная и противовирусная терапия, а беременным основной группы (37 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 паравертебральных 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

При исследовании иммунограммы в сроке 10-12 недель у всех беременных наблюдалось снижение общего количества Т-лимфоцитов (в 2,5 раза) за счет уменьшения содержания Т-хелперов (в 2,7 раза), иммунорегуляторного (ИРИ) индекса на 18%, повышение концентрации НК-клеток (в 1,5 раза) и В-лимфоцитов (в 1,25 раза). Данные изменения, по мнению большинства авторов, свидетельствуют об угрозе прерывания беременности [8, 9], клинические симптомы которой наблюдались у 73% обследованных пациенток. У 53% беременных отмечалось снижение уровня сывороточного Ig G в 1,35 раза (что может свидетельствовать об угнетении иммунологической реактивности организма) с одновременным увеличением Ig A в 1,65 раза, Ig M в 1,45 раза, циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) на 55%, что может указывать на проявление активации хронической инфекции. Таким образом, у беременных с невынашиванием инфекционного генеза наблюдается депрессия Т-клеточного звена иммунитета и дисбаланс иммуноглобулинов [8, 9, 10]. Контрольное исследование иммунограммы в 20-24 недели беременности показало, что в контрольной группе у 23 (62,1%) женщин показатели иммунограммы не отличались от физиологических значений. Однако у 14 (37,8%) пациенток данной группы наблюдалось снижение относительного числа Т-лимфоцитов в среднем на 27%, Т-хелперов на 19,5%, ИРИ на 15%, повышение уровня НК-клеток на 30%, В-лимфоцитов на 11%, уменьшение концентрации сывороточного Ig G в 2,9 раза с увеличением содержания Ig A в 1,65 раза, Ig M в 1,6 раза, ЦИК на 35%, что в 5 случаях (13,51%) сопровождалось обострением изолированной хламидийной и микоплазменной инфекции, в 4 (10,81%) – рецидивом хламидийно-цитомегаловирусных процессов и развитием маловодия или многоводия, и у 5 (13,51%)

беременных (с хламидийно-микоплазменно-цитомегаловирусным и микоплазменно-герпетическим инфицированием) – реактивацией инфекции, нарушением маточно-плацентарного кровотока I степени, угрозой прерывания беременности.

Более заметное улучшение показателей иммунитета в сроке 20-24 недели мы выявили в основной группе женщин. У 28 (75,67%) пациенток данной группы, как с изолированными инфекциями, так и с бактериально-вирусными ассоциациями, не было выявлено отклонений в иммунограмме и клиническом течении беременности. И только у 9 (24,33%) пациенток исследуемой группы отмечено снижение относительного числа Т-лимфоцитов в среднем на 12,6% от нормы, Т-хелперов на 5,8%, ИРИ на 9%, повышение уровня НК-клеток на 2,3%, уменьшение концентрации сывороточного Ig G на 10% и увеличение содержания Ig A на 11,6%, Ig M на 13,4%, ЦИК на 18%, на фоне чего в 2 (5,41%) случаях произошло обострение изолированной микоплазменной и цитомегаловирусной моноинфекции, в 3 (8,11%) – реактивация хламидийно-цитомегаловирусного процесса с развитием маловодия, в 4 (10,81%) – обострение хламидийно-микоплазменно-герпетической и хламидийно-микоплазменно-цитомегаловирусной инфекции с развитием фетоплацентар-ной недостаточности и угрозы прерывания 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 у 27 (72,98%) беременных контрольной группы (преимущественно с моноинфекцией) показатели иммунного статуса находились в пределах физиологических значений, случаев рецидива инфекционного процесса и угрозы преждевременных родов не наблюдалось, у 10 (27,02%) женщин контрольной группы (преимущественно с микоплазменно - герпетическим и хламидийно-микоплазменно-цитомегаловирусным инфицированием, реактивацией инфекции в 20-24 недели, наличием фетоплацентарной недостаточности) отмечено снижение относительного количества Т-лимфоцитов в среднем на 15,5%, Т-хелперов на 9,5%, ИРИ на 13%, повышение уровня НК-клеток на 20%, уменьшение содержания сывороточного Ig G в 1,4 раза с увеличением содержания Ig A в 1,5 раза, Ig M в 1,4 раза, ЦИК на 40%, что в 6 (16,22%) случаях сопровождалось обострением инфекции и в 4 (10,8%) – реинфекцией и угрозой преждевременных родов.

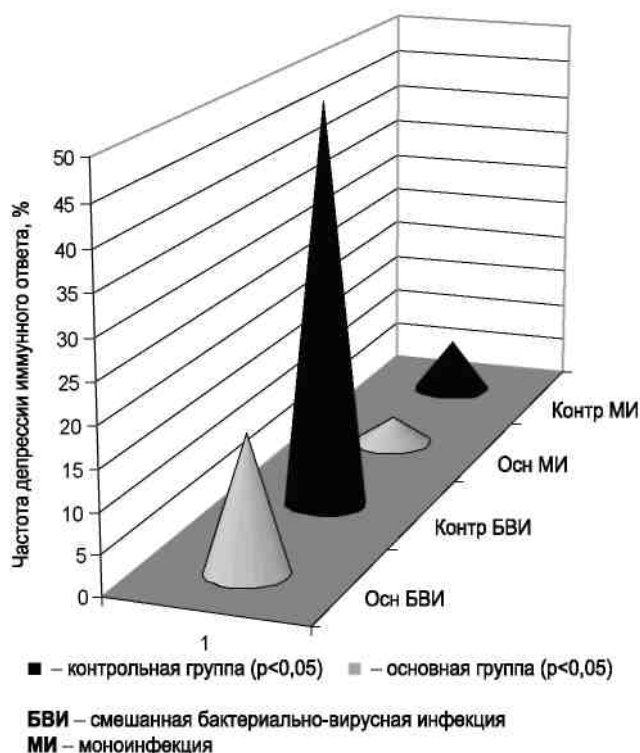


Рис. Частота патологического изменения параметров иммунограммы в основной и контрольных группах беременных женщин

Таким образом, после проведенного лечения значительное улучшение иммунологических параметров наблюдается в основной группе беременных. Согласно данным исследования, частота изменения иммунологических показателей в основной группе беременных на 40,5% ниже, чем в контрольной. Анализируя результаты лечения, можно сделать вывод о том, что у беременных со смешанной бактериально-вирусной инфекцией депрессия иммунного ответа развивается в 6,7 раз чаще, чем при моноинфекции, причем выраженные нарушения наблюдаются при хламидийно-микоплазменно-цитомега-ловирусном, хламидийно-микоплазменно-герпетическом и микоплазменно-герпетическом инфицировании, тогда как у пациенток с моноинфекциями патологические изменения иммунограммы отмечены в случаях хламидийной, микоплазменной и цитомегаловирусной инфекции (рис.).

Заключение

1. Развитие и обострение урогенитальных инфекций у беременных с невынашиванием инфекционного генеза во всех группах обследованных женщин связано с выраженной депрессией Т-клеточного звена иммунитета и снижением уровня сывороточного Ig G.

2. Наиболее часто изменения иммунологических параметров крови, невынашивание беременности и развитие фето-плацентарной недостаточности наблюдаются 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 развитие и степень угнетения Th-2-пути иммунного ответа (с 64,83% случаев с преобладанием выраженных изменений в контрольной группе до 24,33% с преимущественно слабовыраженными признаками иммунодепрессии 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., Акиньшина СВ. 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 НГМА, 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; том 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.; Vol. 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. с. 408.
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». М.; 2006; 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». М.; 2007; с. 338-339.