

Омарпашаева М.И.¹, Абусуева З.А.¹, Хашаева Т.Х.-М.¹, Эседова А.Э.¹, Нураева Т. Ш.¹, Курбанов К.З.²

Возможности реабилитации после прерывания неразвивающейся беременности: комплексное воздействие низкочастотной ультразвуковой кавитации и пелоидотерапии на состояние цитокинового статуса

1 - ФГБОУ ВО «Дагестанский Государственный Медицинский Университет» Министерства Здравоохранения РФ, г. Махачкала, 2 - Научно-исследовательский институт экологической медицины Дагестанского государственного медицинского университета Министерства Здравоохранения РФ, г. Махачкала

Omarpashayeva M. I., Abusuyeva Z. A., Khashayeva T.KH-M., Esedova A.E., Nuraeva T.Sh., Kurbanov K.Z.

Possibilities of rehabilitation after interruption of undeveloped pregnancy: complex impact of low-frequency ultrasonic cavitation and peloidotherapy on the state of cytokine status

Резюме

Целью исследования явилось оценить эффективность комплексного воздействия ультразвукового кавитационного орошения полости матки и пелоидотерапии гипосульфитными грязями на изменение уровня провоспалительных цитокинов у женщин после прерывания неразвивающейся беременности. В исследование включены 80 женщин после прерывания неразвивающейся беременности в сроке до 12 недель. В комплексе терапии пациенткам проводилось кавитационное ультразвуковое орошение полости матки 0,05 % раствором хлоргексидина посредством аппарата Фотек серии АК100 в сочетании с ректальным введением грязевых тампонов и аппликаций на зону «трусиков». Использование метода ультразвукового кавитационного орошения полости матки в комбинации с пелоидотерапией у женщин после прерывания регрессирующей беременности приводит к достоверному снижению уровня первичных медиаторов воспалительного ответа. В группе с использованием только стандартной терапии значительного снижения не наблюдалось.

Ключевые слова: неразвивающаяся беременность, хронический эндометрит, ультразвуковое кавитационное орошение полости матки, пелоидотерапия

Summary

The aim of the study was to evaluate the effectiveness of the combined effect of ultrasonic cavitation irrigation of the uterine cavity and peloid dyspnea with hyposulfitic mud on the change in the level of proinflammatory cytokines in women after the interruption of an undeveloped pregnancy. 80 women were included in the study after the interruption of an undeveloped pregnancy in a period of up to 12 weeks. In the complex of therapy, the patients underwent cavitation ultrasonic irrigation of the uterine cavity with 0.05% chlorhexidine solution in combination with the rectal administration of mud tampons and applications to the "panties" zone. Using the method of ultrasonic cavitation irrigation of the uterine cavity in combination with peloidotherapy in women with regressing pregnancy leads to a decrease in the level of primary mediators of the inflammatory response. In the group using only standard therapy, no significant reduction was observed.

Key words: undeveloped pregnancy, chronic endometritis, ultrasonic cavitation irrigation of uterine cavity, peloidotherapy

Введение

В современном российском обществе, где значительное внимание уделяется проблеме репродуктивного здоровья населения, частота невынашивания беременности остаётся на достаточно высоком уровне, достигая 20%. В структуре невынашивания значительное место

занимает неразвивающаяся беременность, которая по данным разных авторов составляет 45-88% от числа самопроизвольных абортов [1,2]. Неблагоприятная демографическая ситуация и большой процент потерь желаемых и запланированных беременностей, обуславливают не только медицинскую, но и социальную значимость

данной проблемы [3]. Несмотря на многочисленные исследования, частота невыясненных причин несостоявшегося выкидыша остается высокой (25-57%) и не имеет тенденции к снижению, что указывает на трудности, возникающие при ведении пациенток с неблагоприятными исходами беременности в анамнезе.

Патофизиология невынашивания многообразна и включает плодные и материнские факторы. К материнским факторам относят патологию матки, эндокринные нарушения, иммунологические причины и тромбофилические расстройства [4].

Каждая прервавшаяся беременность отрицательным образом сказывается на состоянии репродуктивной системы, что приводит к повторяющимся ранним репродуктивным потерям. Риск развития самопроизвольного состоявшегося выкидыша (СВ) и неразвивающейся беременности (НБ) значительно повышается при активации инфекционного процесса у беременной женщины, наличии иммунодефицитных состояний, генетически детерминированных тромбофилиях, развитии ауто- и аллоиммунных процессов, нарушениях иммунобиологической гестационной толерантности, эндокринопатиях [5,6].

Согласно общепринятой акушер-гинекологами концепции, во всех случаях неразвивающейся беременности необходимо ставить диагноз «хронический эндометрит». Распространенность хронического эндометрита остается до настоящего времени точно неизвестной.

Тем не менее ряд проведенных исследований [7], рассматривающих разные этапы патогенеза хронического эндометрита (ХЭ), привел и к большему пониманию механизмов развития нарушений в эндометрии и их влияния на течение беременности. Поскольку в условиях постоянного присутствия повреждающего агента в ткани не происходит завершения заключительной фазы воспаления — регенерации, то нарушается тканевой гомеостаз и формируется каскад вторичных повреждений [8]. Существенные изменения наблюдаются в иммунной системе. У пациенток с ХЭ наблюдаются изменения следующих параметров иммунитета: активация клеточных и гуморальных провоспалительных реакций, лимфоцитарная инфильтрация эндометрия, локальное увеличение Т-лимфоцитов.

Иммунная система и неспецифические защитные силы, испытывая постоянную антигенную стимуляцию, неспособны полностью элиминировать инфекционный агент. Активация Т-лимфоцитов и макрофагов не может ограничить бактериально-вирусную колонизацию эндометрия, на фоне персистенции микроорганизмов в очаг хронического воспаления привлекаются мононуклеарные фагоциты, естественные киллеры, синтезирующие различные провоспалительные цитокины (фактор некроза опухоли — ФНО, интерлейкины — ИЛ-8, ИЛ-6) [9].

Цитокины – важнейшие факторы иммунопатогенеза воспалительных заболеваний, представляют собой регуляторные пептиды, продуцируемые клетками организма, осуществляющие регуляцию межклеточных и межсистемных взаимодействий. Такое широкое определение неизбежно в силу гетерогенности цитокинов, но требует

дополнительных пояснений. Во-первых, к цитокинам относятся простые полипептиды, более сложные молекулы с внутренними дисульфидными связями и белки, состоящие из двух и более одинаковых либо разных субъединиц, с молекулярной массой от 5 до 50 кДа. Во-вторых, цитокины являются эндогенными медиаторами, которые могут синтезироваться практически всеми ядродержащими клетками организма, причем гены некоторых цитокинов экспрессируются во всех без исключения клетках организма. К системе цитокинов в настоящее время относятся около 200 индивидуальных полипептидных веществ [10, 11].

Большинством авторов указывается, что хронический эндометрит, как неизбежное следствие несостоявшегося выкидыша, необходимо лечить в течение первых 3 месяцев после прерывания неразвивающейся беременности [12]. Это позволяет сохранить последующую беременность у 67% женщин. При отсутствии терапии благополучный исход ожидает только 18% пациенток. Однако реабилитацию проходят лишь 4% женщин [12].

Трудности лечения пациенток с хроническим эндометритом заключаются в сложности создания и длительного сохранения терапевтической концентрации лекарственных препаратов в очаге хронического воспаления. Эти трудности позволяют преодолеть местное использование низкочастотного ультразвука посредством аппарата ультразвуковой кавитации Фотек серии АК100 [13, 14].

Метод основан на значительной биологической потенци ультразвуковых колебаний. Бактерицидный эффект низкочастотного ультразвука объясняют кавитационным воздействием микрополостей озвученной среды на стенку бактерий, что приводит к ее тепловому и механическому повреждению. Доказан бактерицидный эффект для большинства возбудителей раневой инфекции. Противовоспалительный эффект связан с сокращением в 2-3 раза фазы гидратации раневого процесса за счет механического некролиза, снижения микробной контаминации и улучшения микроциркуляции [15, 16]

Бальнеогрязелечение является общепризнанным методом лечения хронических воспалительных заболеваний органов малого таза. Находящиеся в грязях минеральные соли, микроэлементы и органические вещества способствуют нормализации микробного дисбаланса, оказывают коагулирующее и кератолитическое действие, стимулируют созревание коллагеновых структур и подавляют аутоиммунные процессы, обеспечивают бактерицидные, фунгицидные и противовоспалительные свойства [17].

Цель исследования:

Оценить воздействие ультразвукового кавитационного орошения полости матки и пеллоидотерапии гипосульфитными грязями на изменение уровня провоспалительных цитокинов у женщин после прерывания неразвивающейся беременности.

Материалы и методы

Объектом исследования явились 90 женщин после прерывания неразвивающейся беременности в сроке до

Таблица 1. Уровни провоспалительных цитокинов у женщин с неразвивающейся беременностью в динамике различных методов лечения.

Показатели	1 группа (n=40)		2 группа (n=30)		3 группа (n=20)		4 группа (n=15)
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	
TNF- α , пг/мл	10,35 $\pm 1,61$ **	4,1 $\pm 0,74$ *	9,56 $\pm 1,73$ *	5,76 $\pm 1,50$ #	9,1 $\pm 1,16$ *	8,05 $\pm 1,049$	2,29 $\pm 0,43$
IL-6, пг/мл	7,75 $\pm 1,26$ *	2,825 $\pm 0,33$ *	7,8 $\pm 1,046$ **	4,7 $\pm 0,68$ ##	7,5 $\pm 0,92$ *	5,95 $\pm 0,78$ #	5,4 $\pm 1,6$
IL-8, пг/мл	73,02 $\pm 6,85$ *	36,5 $\pm 5,54$ *	77,6 $\pm 7,73$ **	52,5 $\pm 6,43$ *	69,9 $\pm 10,056$ ##	57,55 $\pm 9,58$	58,9 $\pm 2,5$

12 недель. Случайным образом женщины рандомизованы на 3 группы

1 группа – 40 пациенток, которым после прерывания неразвивающейся беременности проводились в комплексе внутриматочные орошения кавитационным раствором и ректальное введение гипосульфитных грязей с грязевыми аппликациями на зону «трусиков».

2 группа – 30 пациенток, которым проводилось сочетанное ректальное введение лечебных грязей и грязевые аппликации на зону «трусиков», на фоне стандартной антибактериальной терапии.

3 группа – 20 женщин, которым после прерывания неразвивающейся беременности назначалась стандартная антибактериальная терапия.

4 группа – 15 условно здоровых женщин.

Пациенткам проведено общеклиническое, гинекологическое, лабораторное и инструментальное обследование.

Стандартная антибактериальная терапия включала назначение доксицилина 100мг 2 раза в день в течении 5 дней.

Низкочастотная ультразвуковая кавитация полости матки осуществлялась 0,05% раствором хлоргексидина с помощью ультразвукового кавитационного аппарата серии АК100 фирмы «Фотек» с использованием усовершенствованного маточного наконечника. Орошение проводилось на второй день после прерывания регрессирующей беременности. Курс включал в себя пять процедур орошения полости матки длительностью 5-6 минут. Ректальное введение грязевых тампонов и аппликации начинались на 3 день после вакуум-аспирации непосредственно после процедуры орошения полости матки и включало 10 процедур. Через месяц на 5-7 день менструального цикла женщинам повторяли курс кавитации и грязелечения. На второй курс для внутриматочного орошения использовали раствор Имунофана 0,005% в разведении 1:100 со стерильным физиологическим раствором. Кроме ректальной пелоидотерапии проводились аппликации грязью на зону «трусиков». Аналогичным образом проводили третий курс.

В сыворотках крови методом иммуноферментного анализа оценена концентрации цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-8, TNF- α). Концентрацию цитокинов и в сыворотке крови проводили с использованием наборов ЗАО «Вектор-

Бест» (Россия) (согласно инструкции производителей).

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием пакета прикладных программ Statisticav.6.0 и программного обеспечения Microsoft Excel 2000. Результаты обрабатывались методами вариационной статистики и представлены в виде $M \pm m$. Оценка достоверности различий средних величин и относительных показателей проводилась с использованием t-критерия (критерия Стьюдента). За уровень значимости в исследовании принято $P < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Возраст женщин от 17 до 44 лет (в среднем 30,1 \pm 7,2). Пациентки в основном проживали в городе, асоциальных беременных среди обследованных не выявлено. Первородящие составили 12,6% из общего числа включенных в исследование женщин. Повторная неразвивающаяся беременность встречалась в 80% (64 пациенток). Аборты в анамнезе имели 44,6% женщин (35 пациенток).

Чаще всего женщины предъявляли жалобы на ноющие боли внизу живота и кровянистые выделения из половых путей- 45,3%, только на боли – 28%, только на кровянистые выделения – 5%, слабость – 4% и не предъявляли жалоб 16,9% женщин. Акушерско-гинекологический анамнез был отягощен бесплодием в 5%. 2 женщины перенесли внематочную беременность и тубэктомия, 5% - операцию кесарева сечения.

Соматический анамнез у 9,4% женщин отягощен хроническим пиелонефритом, у 3,7% различными заболеваниями органов дыхания (хронический бронхит, ринит, тонзиллит), у 6% гипотериоидный зоб. Анемия I ст встречалась у 19% женщин.

Беременность прервалась в I триместре в 100% случаев. При этом наиболее часто беременность останавливалась в сроке 6-7 недель – 41,5%.

У 33,9% женщин во влагалищном отделяемом были обнаружены грибы рода Candida. 22,6% имели признаки неспецифического вагинита и у 1 женщины в мазке были обнаружены диплококки. Количество лейкоцитов в крови более 10×10^9 /л было повышено только у 11,3% женщин.

При исследовании медиаторов межклеточного взаимодействия в сыворотке крови женщин основных групп до проведения лечения были выявлены характерные об-

щие признаки. У женщин после прерывания неразвивающейся беременности выявлено повышение уровня всех провоспалительных факторов. При этом увеличен TNF- α в 4,6 раз, IL-6 в 1,4 раза, а IL-8 в 1,2 раза по сравнению с группой контроля. Повышение в крови пациенток основных групп уровней провоспалительных цитокинов отражает инициацию каскада воспалительных реакций на системном уровне.

В результате применения комплексного подхода в реабилитации женщин после прерывания неразвивающейся беременности выявлено наиболее значимое ($p < 0,05$) снижение исследуемых медиаторов. Наиболее значительно снижение IL-6 в 2,7 раза (с $7,75 \pm 1,26$ до $2,825 \pm 0,33$), тогда как при использовании стандартной терапии лишь IL-6 в 1,2 раза (с $7,5 \pm 0,92$ до $5,95 \pm 0,78$), что статистически не значимо.

Выводы

Хронический эндометрит, как неизбежное следствие несостоявшегося выкидыша, необходимо лечить в течение первых 3 месяцев после прерывания неразвивающейся беременности. Восстановительное лечение необходимо назначать всем женщинам после вакуум-аспирации эндометрия. Комплексный подход с применением промывания полости матки кавитированным ультразву-

ком раствором в сочетании пелоидотерапией позволяет значительно снизить уровень провоспалительных цитокинов в сыворотке крови у женщин после прерывания неразвивающейся беременности. ■

Омарпашаева Мадина Исаевна, аспирант кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета ДГМУ. **Абусуева Зухра Абусуевна**, д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета ДГМУ. **Хашаева Тамара Хаджи-Мурадовна**, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии лечебного факультета ДГМУ. **Эседова Асият Эседовна**, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии педиатрического, стоматологического и медико-профилактического факультетов ДГМУ. **Нураева Тамара Шамильевна**, к.м.н. ассистент кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета ДГМУ. **Курбанов Казбек Зайнулабидович**, к.м.н. доцент кафедры патологической физиологии ДГМУ, старший научный сотрудник лаборатории иммунологии НИИ ЭМ ДГМУ. Автор, ответственный за переписку - **Омарпашаева Мадина Исаевна**, Тел.: +7(964)024-34-15, E-mail: madinka141414@gmail.com. Республика Дагестан, г. Махачкала, пл. Ленина, 1 Дагестанский государственный медицинский университет, 367007

Литература:

1. *Неразвивающаяся беременность.* / Под ред. Радзинского В.Е. -М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009. [*Nerazvivayushchayasya beremennost'*. Ed by Radzinskii V.E. Moscow: GEOTAR-Media; 2009. (In Russ.)].
2. Тихомиров А.Л., Лубнин Д.М. *Практическая гинекология.* -М.: ООО «Медицинское информационное агентство»; 2009.- 430-432 с. [Tikhomirov A.L., Lubnin D.M. *Prakticheskaya ginekologiya.* Moscow: ООО «Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo», 2009:430-432 s. (In Russ.)]
3. Стрижаков А.Н., Игнатко И.В. *Потеря беременности М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2007.- 223 с.* [Strizhakov A.N. Ignatko I.V. *Poterya beremennosti.* Moscow: ООО «Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo», 2007.- 223 s. (In Russ.)]
4. *Intravenous immunoglobulin and idiopathic secondary recurrent miscarriage: a multicentered randomized placebo-controlled trial.* M. D. Stephenson [et al.] *Human Reproduction.* 2010;25(9):2203–2209.]. <https://doi.org/10.1093/humrep/deq179>
5. *Рациональная фармакотерапия в акушерстве и гинекологии: Руководство для практикующих врачей.* // Под ред. В.И. Кулаков, В.Н. Серов. М: Литтерра, 2005; 168 –172. [*Ratsional'nayafarmakoterapiyavakusherstveiginekologii: Rukovodstvodyapraktikuyushchikhvrachei.* Ed by V.I. Kulakov, V.N. Serov. Moscow: Litterra, 2005; 168 –172. (In Russ.)].
6. Газиева И.А., Чистякова Г.Н. *Иммунопатогенети-*
- ческие механизмы формирования фетоплацентарной недостаточности. // *Вестник Уральской медицинской академической науки.* -2009. –Т.27. - №4 - С. 13-17. [Gazieva I.A., Chistyakova G.N. *Immunopatogeneticheskiemekhanizmyformirovaniyafetoplatsentarnoinedostatochnosti.* // *VestnikUral'skoimeditsinskoiakademicheskoinauki.* 2009;27(4):13-17. (In Russ.)]
7. Дубницкая Л.В., Назаренко Т.А. *Хронический эндометрит: возможности диагностики и лечения.* *Consilium Medicum.* -2007. –Т.9. –№6 – С. 45-52. [Dubnitskaya LV, Nazarenko TA. *Chronic endometritis: diagnosis and treatment.* *Consilium Medicum.* 2007;9(6):45-52. (In Russ.)].
8. Сухих Г.Т., Шуршаллина А.В. *Хронический эндометрит.* М.: Медицина. 2010. [Sukhikh G.T., Shurshalina A.V. *Chronic endometritis.* Moscow: Meditsina. 2010. (In Russ.)].
9. Amsler L, Malouli D, DeFilippi V. *The inflammasome as a target of odulation by DNA viruses.* *Future Virol.* Author manuscript; available in PMC 2014. <https://doi.org/10.2217/fvl.13.22>
10. Andrews, W.W. *Cervicovaginal cytokines, vaginal infection, and preterm birth.* // *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* 2004;190:1179. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2004.04.016>
11. Хашаева Т.Х.-М., Абусуева З. А., Магомедова П.А. *Состояние цитокиновой системы при внематочной беременности.* // *Уральский медицинский журнал.* -2016; -Т.138 -№5. –С.22-28 [Khashaeva T.Kh.-M.,

- Abusueva Z. A. Magomedova P.A. State of the cytokine system in ectopic pregnancy. Ural Medical Journal. 2016;138(05):22-28. (In Russ.)].*
12. Радзинский В.Е. *Неразвивающаяся беременность. Методические рекомендации МАРС. М.: StatusPraesens, 2015. Доступно по: <https://praesens.ru/bitrix/templates/praesens-index/assets/files/%D0%91%D1%80%D0%BE%D1%88%D1%8E%D1%80%D1%8B/2015/1/ZamBer.pdf> Ссылка активна на 27.12.2017. [Radzinskii V.E. *Nerazvivayushchayasya beremennost'. Metodicheskie rekomendatsii MARS. Moscow: StatusPraesens, 2015. (In Russ.) Available from <https://praesens.ru/bitrix/templates/praesens-index/assets/files/%D0%91%D1%80%D0%BE%D1%88%D1%8E%D1%80%D1%8B/2015/1/ZamBer.pdf> Accessed December 27, 2017.**
 13. Мелкозёрова О.А., Башмакова Н.В., Глухов Е.Ю., Погорелко Д.В. Богданова А.М., Чистякова Г.Н. Эффект ультразвуковой кавитации в восстановлении эндометрия у пациенток с хроническим эндометритом после прерывания регрессирующей беременности. // *Практическая медицина. -2015; -Т.86 -№1 -С.25-32. [Melkozherova O.A., Bashmakova N.V., Glukhov E.Yu., Pogorelko D.V., Bogdanova A.M., Chistyakova G.N. The effect of ultrasonic cavitation in the reconstruction of the endometrium in patients with chronic endometritis after interruption of regressing pregnancy. // Practical medicine. 2015; 86 (1): 25-32. (In Russ.)]*
 14. Кавитированные растворы в репродуктивной медицине. /Под ред. Радзинского В.Е., Глухова Е.Ю.. — М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2017. — 344 с.
 15. Чаплинский В.В. Клинико-экспериментальное изучение действия ультразвуковой кавитации на микроорганизмы. // *Ортопедия, травматология и протезирование. -1985; -№8 -С.29-32. [Chaplinsky V.V. Clinical and experimental study of the effect of ultrasonic cavitation on microorganisms. Orthopedics, Traumatology and Prosthetics. 1985; 8: 29-32. (In Russ.)]*
 16. Serena T. Lee SK, Lam K., Attar P., Meneses P., Ennis W. The impact of noncontact, nonthermal, low-frequency ultrasound on bacterial counts in experimental and chronic wounds // *Ostomy Wound Manage. — 2009. — 55. — P. 22-30.*
 17. Уткин Е.В., Артымук Н.В. Реабилитация женщин с нарушениями репродуктивной функции в условиях санатория. Методические рекомендации. Кемерово, 2007, 26с. [Utkin E.V., Artyumuk N.V. *Reabilitatsiyazhen shchinsnarusheniyamireproduktivnoifunktsiivusloviyakhsanatoriya. Metodicheskierekomendatsii. Kemerovo, 2007, P. 26(In Russ.)]*