

На правах рукописи

МАГАЕВА ФАТИМА ЮРЬЕВНА

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ НЕМЕДИКАМЕНТОЗНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ В
КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У
БЕРЕМЕННЫХ С БАКТЕРИАЛЬНЫМ ВАГИНОЗОМ**

**14.03.11 – восстановительная медицина, спортивная
медицина, лечебная физкультура, курортология и
физиотерапия**

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Пятигорск – 2018

Работа выполнена на кафедре акушерства и гинекологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель: доктор медицинских наук Майсурадзе Лиана Васильевна

Официальные оппоненты:

Федоров Андрей Алексеевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой физиотерапии, ЛФК и спортивной медицины ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Цахилова Светлана Григорьевна, доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии стоматологического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное учреждение дополнительного профессионального образования «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации

Защита диссертации состоится «__» _____ 2018 года в _____ часов на заседании объединённого Диссертационного совета Д 999.193.02 при ФГБУ «Пятигорский государственный научно-исследовательский институт курортологии Федерального медико-биологического агентства» и ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России по адресу: 357500, г. Пятигорск, пр. Кирова, 30.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Федерального государственного бюджетного учреждения «Пятигорский государственный научно-исследовательский институт курортологии Федерального медико-биологического агентства» по адресу: 357500, г. Пятигорск, пр. Кирова, 30

Автореферат разослан «_____» _____ 2018 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
Кандидат медицинских наук, доцент

Е.Н. Чалая

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

Плацентарная недостаточность (ПН) является одной из важнейших проблем современного акушерства. До настоящего времени ряд вопросов патогенеза плацентарной недостаточности остается недостаточно изученным. Фетоплацентарные нарушения служат основной причиной высокой частоты внутриутробной гипоксии и гипотрофии плода, обуславливая высокую частоту соматической и инфекционной заболеваемости новорожденных [В.И. Краснопольский, В.Н.Серов, 2010; И. О. Макаров, 2014; Федоров В.А.,2015; С.Г. Цахилова, 2017].

Благодаря расширению диагностических возможностей для выявления нарушений функции плаценты, вопросы патогенеза и тактики лечения плацентарной недостаточности, уменьшающие лекарственную нагрузку на организм беременной приобретают в последнее время все большее значение.

Говоря о патогенезе плацентарной недостаточности, как о осложном многоступенчатом механизме, необходимо сказать и о недостаточно полной эффективности традиционного метода медикаментозного лечения беременных с ПН. Основой такого подхода является проявление обменно-гормональных расстройств, изначально возникающих на клеточном уровне гомеостаза организма беременной при плацентарной недостаточности. Этим объясняются причины не всегда эффективного корригирующего влияния на фетоплацентарную систему лекарственных средств и дополнительных терапевтических мероприятий, принимая во внимание эффекты полипрагазии [С.Н. Борисов, 2012; М.М. Евсеева 2015].

Идея изучения всех аспектов решения данной проблемы привела специалистов к поиску лечебно-биологических эффектов низкоинтенсивного лазерного излучения. Была получена научная основа для изучения возможностей влияния НИЛИ на ведущие, патогенетически значимые звенья организма человека [С.В. Москвин, Г.А. Азизов, 2013; А.В. Картелишев и соавт.,2014]. Учитывая, что одной из главных причин в патогенетических механизмах ПН является изменение микроциркуляции, при которой резко нарушается тканевый гемостаз, а также механизмы саморегуляции клеток, соответственно, использование лазерного излучения инфракрасного спектра (0,89 мкм), проникающего в ткани на глубину 6-8 см вызывает положительные изменения в системе микроциркуляции, воздействует на реологические свойства крови, усиливает иммунореактивность организма и способствует повышению показателей интерфероногенеза [С.М. Зубкова, В.М. Боголюбов, 2013; Г.И. Клебанов, М.Г.Мархолия, 2014].

Таким образом, одним из путей решения проблемы ПН в настоящее время является использование многофакторных лечебно-биологических эффектов неионизирующего низкоинтенсивного лазерного излучения (НИЛИ) [А.В. Картелишев,2010;С.В.Москвин, Г.А.Азизов,2011], направленного на оптимизацию лечения и профилактики

плацентарной недостаточности, что позволит снизить материнскую и перинатальную заболеваемость, имеющих как медицинское, так и социальное значение.

Степень разработанности темы. По данным ряда авторов, у беременных с признаками хронической плацентарной недостаточности на фоне инфекции имеет место высокая частота различных осложнений периода гестации, внутриутробного инфицирования плода, рождения недоношенных (33,8 %) и детей с гипотрофией (35,2%), реализация инфекции в раннем неонатальном периоде (40,8%), что нашло подтверждение при диагностировании нарушения функции плаценты при морфологическом исследовании [И.В. Берлев, Е.Ф. Кира, 2009; Ю.И. Барашнев, 2014; Е.А. Бутова, 2015].

Несмотря на то, что взаимосвязи изменений в иммунной системе с дисбиотическими изменениями посвящено большое количество исследований, в литературе нет единого мнения по данному вопросу. В ранее проведенных работах Г.Т. Сухих и Л.В. Ванько [2009] выявлено, что при ПН наблюдается нарушение клеточного, гуморального и неспецифического иммунитета в сторону преобладания перенапряжения иммунного статуса. В свою очередь, причиной снижения иммунореактивности могут стать инфекционные заболевания, изменения функции плацентарного барьера, вызывающие иммунодефицитные состояния организма беременной [Е.Л. Серебреник, 2012; Н.К. Левчик, 2014]. При сравнении различных методов воздействия НИЛИ было выявлено, что при проявлениях патологических процессов уже после одного-двух лечебных сеансов НИЛИ, осуществляемых с помощью красного (0,63 мкм) гелий-неонового лазера (ГНЛ), отмечается увеличение оксидативного потенциала клеток, активности щелочной фосфатазы, усиление микроциркуляции, повышение показателей фибринолитической активности и иммуногомеостаза [С.В. Москвин, Г.А. Азизов, 2015]. Перечисленное положительное влияние применения НИЛИ объясняется его действием на гипоксическое состояние тканей, стабилизацию мембранного компонента в системе микроциркуляции и нормализацию показателей антиоксидантной системы.

Таким образом, учитывая все вышесказанное, можно со всей уверенностью говорить о важности использования эффектов НИЛИ в комплексной терапии при плацентарной недостаточности. В связи с этим, представляет несомненный интерес изучение эффективности немедикаментозных методов лечения фетоплацентарных нарушений. Настоящая работа посвящена решению обозначенных проблем, а также разработке новых эффективных схем организации медицинской помощи беременным с данным осложнением беременности.

Цель исследования: оптимизация использования современных немедикаментозных технологий в профилактике и лечении плацентарной недостаточности у беременных с бактериальным вагинозом.

Задачи исследования:

1. Выявить особенности гестации и частоты нарушений в фетоплацентарной системе у беременных с бактериальным вагинозом.

2. Определить субпопуляционный состав иммунокомпетентных клеток, уровень цитокинового профиля, фагоцитарной активности нейтрофилов, гормонов плаценты в

прогнозировании плацентарной недостаточности и риска внутриутробного инфицирования плода.

3. Изучить эффективность немедикаментозного лечения плацентарной недостаточности у беременных с нарушениями вагинального биотопа в сравнении с традиционными методами коррекции.

4. Оценить эффективность применения магнитолазерной терапии у беременных с нарушениями фетоплацентарного комплекса в сравнении с эффектом плацебо.

5. Оценить влияние комплексной немедикаментозной терапии на внутриутробное состояние плода и адаптационную возможность новорожденных.

6. Показать эффективность магнитолазерной терапии на материале морфологического исследования последа.

Научная новизна

В результате проведенных исследований впервые патогенетически обосновано применение низкоинтенсивного магнитолазерного излучения в лечении беременных с плацентарной недостаточностью на фоне вагинального дисбиоза. Получены приоритетные данные о влиянии нарушений биоценоза влагалища у беременных на состояние фетоплацентарного комплекса. Определены закономерности развития иммунной недостаточности у беременных с вагинальными дисбиозами и нарушениями фетоплацентарной системы.

Впервые разработана схема применения магнитолазерной терапии при комплексном лечении плацентарной недостаточности у беременных с вагинальными дисбиозами в зависимости от выявленной степени нарушения маточно-плацентарного кровотока.

Впервые на примере плацебо установлено и научно обосновано, что данный вид немедикаментозного лечения способствует нормализации маточного и плодово-плацентарного кровотока, а также способствует снижению осложнений периода гестации и перинатальной заболеваемости.

Доказано, что положительная клиническая динамика является результатом соответствия электроимпульсного воздействия резервным возможностям организма беременных с плацентарной недостаточностью и оказывает корригирующее влияние на фетоплацентарную гемодинамику, показатели иммуногемеостаза, гормональную функцию и морфофункциональные параметры плаценты, а также оказывает положительное воздействие на состояние плодов и новорожденных. Предложена ступенчатая терапия бактериального вагиноза с использованием современных препаратов.

Теоретическая и практическая значимость

Обоснована необходимость включения в комплексное лечение плацентарной недостаточности у беременных с бактериальным вагинозом магнитолазерной терапии с указанием сроков и длительности проведения лечебных мероприятий.

Предложенный метод позволяет существенно улучшить исходы родов, способствует нормализации роста и развития плода, снижает частоту гипоксии и задержки внутриутробного развития плода.

Применение магнитолазерной терапии приводит к достоверному уменьшению перинатальных осложнений и благоприятно отражается на раннем периоде адаптации детей, улучшает физическое и психо-эмоциональное развитие новорожденных и детей первого года жизни. У новорожденных от матерей группы риска предложено проведение исследования факторов неспецифической резистентности организма по фагоцитарным реакциям нейтрофилов в первые сутки после рождения ребенка.

Критерии эффективности проводимой комплексной немедикаментозной терапии плацентарной недостаточности у беременных группы риска определены при оценке клинического течения периода гестации, результатов инструментальных и лабораторных методов исследования, а также при морфологическом исследовании плаценты.

По результатам проведенных исследований подготовлены методические рекомендации для врачей акушеров-гинекологов по своевременному лечению и профилактике фетоплацентарных нарушений у беременных с бактериальным вагинозом с применением современных немедикаментозных технологий, а именно, магнитолазерной терапии. Кроме того, предложенная технология комплексного лечения плацентарной недостаточности достоверно снижает лекарственную нагрузку на организм беременной и плода, а также сокращает время пребывания пациенток в стационаре.

Методология и методы исследования

Диссертация выполнена в рамках основных научных направлений, по которым ведется научно-исследовательская работа в ФГБОУ ВО СОГМА Минздрава России в 2014-2017г.г. по направлению «Проблемы охраны материнства и детства».

Настоящая диссертационная работа является комплексным, рандомизированным, контролируемым, проспективным исследованием, проведенным в соответствии с принципами доказательной медицины. Данное исследование выполнено за период 2014-2016г.г. на базе отделения патологии беременных ГБУЗ «Родильный дом №2» г. Владикавказа. В исследование были включены 162 беременные с диагностированной плацентарной недостаточностью и бактериальным вагинозом (средний возраст составил $24,3 \pm 4,36$ года), а также 162 новорожденных.

Критерии включения в исследование:

-верифицированный по критериям МКБ-10 диагноз «Плацентарная недостаточность» (код 0,43), с сопутствующим нарушением маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровотока различной степени тяжести;

- возраст от 20 до 36 лет;
- срок беременности 24-38 недель;
- информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения из исследования:

- общие противопоказания для проведения физиотерапевтических процедур.

Применительно к нашим исследованиям беременные были разделены на три группы, сопоставимые по основным характеристикам (возраст, акушерско-гинекологический анамнез, паритет).

Все беременные наблюдались со срока гестации 24 – 38 недель и через 1-2 недели после лечения.

Основную группу составили 112 беременных с плацентарной недостаточностью. Из них **1 подгруппу** составили 62 пациентки, которым назначали в комплексе традиционную медикаментозную терапию плацентарной недостаточности (диета, богатая белком; гинипрал 2,0 на 200,0 физ.раствора в/в капельно через день №5; трентал 5,0 на 5% растворе глюкозы 400,0 в/в капельно ежедневно или через день №5) и курс магнито-лазеротерапии.

Курс магнито-лазеротерапии проводили с использованием сертифицированного, серийного аппарата "Рикта-02" (длина волны составляла 0,89 мкм, импульсная частота 80 Гц, мощность 2-3 Вт). Причем, при нарушении маточно-плацентарного кровотока 1а степени, задержке внутриутробного развития плода на 1 неделю, сумме показателей по Фишер 7 баллов ежедневно проводили чрескожное воздействие на область локтевой вены продолжительностью 1 мин, курсом 4 процедуры; при нарушении маточно-плацентарного кровотока 1б степени, задержке внутриутробного развития на 2 недели и сумме показателей по Фишер 6-7 баллов продолжительность лечения составляла 2 минуты с ежедневным курсом 5 процедур; при нарушении маточно-плацентарного кровотока 2-ой степени и оценке плода по Фишер 6 баллов чрескожное воздействие на область локтевой вены проводили в течение 3 мин., курсом 7 процедур. Патогенетическое воздействие низкоинтенсивного лазерного излучения проявляется рядом следующих эффектов: иммуномодулирующим, сосудорасширяющим, а также способствующим улучшению микроциркуляции, повышению антиоксидантной защиты и нормализации обменных процессов.

2 подгруппу составили 50 беременных с плацентарной недостаточностью, которым проводилась только традиционная медикаментозная терапия.

Плацебо-контролируемая группа (ПК группа) состояла из 50 беременных, которым на фоне общепринятой терапии ПН проводилась аналогичная магнитолазерная терапия при выключенном аппарате.

Коррекцию дисбиоза влагалища обеих групп проводили при помощи этапной терапии: на 1 этапе назначался препарат Флуомизин по 1 таблетке вагинально на ночь в течение 7-10 дней. На втором этапе лечения с целью восстановления биоценоза влагалища применялись свечи ацилакт интравагинально по 1 свече 2 раза в день в течение 14 дней. На третьем этапе беременные получали иммуномодулирующий препарат Кипферон по 1 свече 2 раза в день в течение 5 дней.

За референсные нормативные значения были приняты клиничко-лабораторные и функциональные показатели 20 беременных с нормальным биоценозом влагалища, у которых не были выявлены нарушения в фетоплацентарной системе.

При изучении состояния новорожденных определялись следующие показатели: оценка состояния по шкале Апгар (на 1 и 5 минуте после рождения), масса тела, сроки

отпадения пуповинного остатка, сроки выписки из родильного дома и уровень перинатальной заболеваемости.

Все беременные подвергались всестороннему обследованию в соответствии с разработанной нами диагностической схемой: проводились общеклинические, гинекологические, иммунологические, бактериологические и инструментальные методы исследования.

Микробиологическое исследование влагалищного отделяемого проводили до и после проводимого лечения. Для выделения энтеробактерий использовали среду MacConkeyagar или Эндо-агар. Материал из выросших колоний отсеивали для получения чистой культуры и дальнейшей идентификации, которую проводили на стандартной API – 20E системе по следующим показателям: ферментация глюкозы, маннита, инозита, сорбита, рамнозы, сахарозы, мелибиозы, арабинозы, наличие β - галактозы, аргининдигидролазы лизина и орнитина декарбоксилазы, триптофан дезаминазы, желатиназы, цитохромоксидазы, каталазы, уреазы, продукции сероводорода, индола и ацетоина, подвижности бактерий.

Выделение групп аэробных стрептококков производили на кровяной агаре с полимиксином. Для биохимической идентификации стрептококков использовали системы API – 20 Strept. Грамотрицательных неспорообразующих анаэробных бактерий выделяли на ColumbiaagarBase (Биомерье) с добавлением канамицина (100 мг/л) и ванкомицина (7,5 мг/л), гемина (10 мг/л), витамина K₃ (1,5 мг/л) или K₁ (1,5 мг/л), а также бараньих эритроцитов (5 %). Для выделения строго анаэробных бактерий сразу после посева чашки со средами помещали в анаэростат с генераторами анаэробной атмосферы (Биомерье) и помещали в термостат на 37° С.

Анаэробные кокки идентифицировали по их биохимическому профилю с применением биохимической идентификационной системы rapidID 32 А. Определение чувствительности выделенных штаммов производили традиционным способом дисков с использованием автоматического диспенсера фирмы Himedia (Индия) (Гивенталь Н.И. с соавт., 1980; Сидоренко С.В. 1998., Поляк М.С., 2003).

Ультразвуковые (УЗ) исследования фето – плацентарного комплекса проводили при помощи сканеров, работающих в реальном масштабе времени по принципу серой шкалы. Работа выполнялась на аппаратах «Aloka – SD 500» (Япония) и «Sim – 500 Uplus» (Италия) с использованием конвексных и секторальных трансдьюсеров частотой 3,5 и 5 МГц.

Ультразвуковое исследование фето - плацентарного комплекса включало в себя: проведение УЗ – фетометрии, плацентографии, определение количества околоплодных вод, определение степени зрелости легочной ткани, выявление УЗ маркеров внутриутробного инфицирования, пренатальную диагностику задержки внутриутробного развития плода.

УЗ - фетометрия предусматривает измерение следующих параметров плода:

1. Определение бипариетального размера головки плода (БПР);
2. Определение лобно – затылочного размера головки плода (ЛЗР);
3. Определение среднего диаметра живота плода (ДЖ);

4. Определение длины бедренной кости плода (ДБ);

УЗ плацентография включает в себя определение локализации плаценты, измерение ее толщины, установление степени зрелости плаценты и оценку структурных изменений в плаценте.

УЗ определение околоплодных вод производили с использованием методик, предложенных в 1987 году J. Phelan с соавт. и в 1984 году P. Chamberlain, по которым выделяют следующие состояния:

1. Глубина кармана вод менее 1 см – маловодие;
2. Глубина кармана вод 1-2 см – умеренное маловодие или пограничное состояние;
3. Глубина кармана вод 2-8 см – нормальное количество вод;
4. Глубина кармана вод более 8 см – многоводие и более 6 см в третьем триместре.

Во II и III триместрах беременности определение степени зрелости легких плода производили по методике Н. Fendel и М. Fendel (1988).

Для оценки состояния плода определяли [по Manning, 1980] его биофизический профиль (БФПП), включающий следующие параметры: количество околоплодных вод, двигательная активность плода, количество дыхательных движений, мышечный тонус, нестрессовый тест. При обследовании с помощью УЗИ оценивали антропометрические данные плода и соответствие их гестационному сроку. При несоответствии размеров плода диагностировался синдром внутриутробной задержки развития плода (СВЗРП). При определении степени СВЗРП использовали классификацию А.Н. Стрижакова и соавторов (1990г): 1-я степень гипотрофии плода - отставание фетометрических показателей на 2 недели, 2-я - на 3-4 недели, 3-я - более 4-х недель.

Допплерометрическая регистрация маточно-плацентарного кровотока у беременных исследуемых групп проводилась с использованием ультразвукового диагностического прибора Toshiba (Ессосее) SSA-340А (Япония) путем активирования функции цветного доплеровского картирования, что позволяло проводить визуализацию сосудов, располагающихся на различной глубине, с одновременной селективной регистрацией кривых скоростей кровотока с их проекций. Исследования производились в сроке 24 недели и в 36 недель беременности.

Для визуализации спиральных артерий датчик размещали над высоко-вазкуляризированной зоной миометрия, расположенной в непосредственной близости от базальной мембраны хориона (О.Б. Панина, 2000). Кривые скоростей кровотока, полученные с проекций, характеризовались типичным двухфазным спектром с низкими систолическими, высокими диастолическими компонентами и присутствием протодиастолической выемки.

Полученные таким образом артериальные доплерограммы подвергались качественному анализу в режиме off – line. Кривой-маркером огибали три последовательных сердечных цикла, что предполагало более точный расчет средних значений индексов сосудистого сопротивления. Для качественного анализа характера кровотока в сосуде во внимание принимали: систоло – диастолическое отношение (СДО); пульсационный индекс (ПИ); индекс резистентности (ИР).

Кардиотокография плода осуществлялась на кардиомониторе «Partecust» фирмы «Siemens» ФРГ. Прибор позволяет проводить фонокардиографию плода, наружную одноканальную гистерографию сократительной деятельности матки. При анализе кардиотокограмм определялись следующие показатели: средняя частота сердцебиения плода, колебания частоты сердцебиения плода за каждые 5с. (осцилляции), количество шевелений плода за каждые 30 минут, максимальное изменение сердцебиения плода при его шевелении (миокардиальный рефлекс), количество сокращений матки за 10 минут, амплитуда сокращения матки. Кардиотокография проводилась до и после лечебных мероприятий.

Содержание субпопуляций лимфоцитов определяли методом непрямой иммунофлюоресценции с использованием моноклональных антител к маркерам CD3, CD4, CD8 и CD22 (производство «МедБиоСпектр»). Также подсчитывался иммунорегуляторный индекс (ИРИ). Циркулирующие иммунные комплексы определяли методом преципитации в полиэтиленгликоле (ПЭГ-6000) с учетом результатов. Исследование фагоцитоза проводили, определяя фагоцитарную активность нейтрофилов способом Настенко с соавт. (1979): процент фагоцитирующих клеток (фагоцитарная активность) и фагоцитарное число.

Уровни сывороточных иммуноглобулинов Ig M, A, G в периферической крови определялись с помощью реакции радиальной иммунодиффузии в нем по D. Manchini et al., (1970) в модификации R.J. Meyer, J.H. Walker (1980). За нормальные возрастные значения плазматического (сывороточного) уровня иммуноглобулинов всех классов приняты данные Д.В. Стефани и Ю.Е. Вельтищева (1998).

Проводилось определение интерферонов статуса (сывороточного интерферона (сыв. ИФН), альфа - интерферона; гамма-интерферона) крови по методу С.С. Григоряна и Ф.И. Ершова (1988). Уровень цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-4, ИЛ-10, ФНО α) исследовали с использованием коммерческих тест-систем «ProCon» («Протеиновый контур», Санкт-Петербург).

Содержание сывороточного эстриола и трофобластического β -глобулина проводили методом двойной диффузии в агаровом геле по Оухтерлони (1958), в модификации Н.И. Храмковой и Г.И. Абелева (1961), которые разработали принцип анализа со стандартными тест-системами. Для усиления чувствительности тестируемые пробы вносили в расширенную лунку (Ю.А. Петрунина, 1981). Учет реакции проводили по отклонению линии преципитации тест-системы.

Морфологическое исследование плацент проводили при помощи аппарата «Histokinetta», (Leica, Германия) под вакуумом, что обеспечивает полную повторяемость и воспроизводимость результатов. Серийные срезы толщиной 3 мкм изготавливались на микротоме (MR 2055, Leica, Германия). Полученные срезы окрашивали гематоксилином и эозином, PAS – реакция с использованием набора реагентов SigmaDiagnosticsPeriodicAcid-Schiff (PAS).

В настоящей работе для обработки данных нами использовались статистические методы: получение средних значений и средне – квадратичных ошибок, t – критерий Стьюдента, а также непараметрические критерии статистики (критерий χ^2) для сравнения

малых выборок (Е.В. Гублер, А.А. Генкин, 1973). Для расчета этих параметров была использована программа SPSS 13.0 for Windows – программа определения статистических параметров, необходимых при обработке исходной информации и согласовании ее с параметрами других клинических и инструментальных исследований.

Положения, выносимые на защиту:

1. Принципы патогенетически обоснованной системы мероприятий по своевременной диагностике плацентарной недостаточности у беременных группы риска включают исследование вагинального биотопа, показателей клеточного звена иммунитета, интерфероногенеза, определение уровня плацентарных белков и гормонов (трофобластический- β -глобулин, эстриол), исследование факторов неспецифической резистентности организма (индекс завершенности фагоцитоза, процент фагоцитирующих нейтрофилов).

2. Применение магнитолазерной терапии в комплексном лечении нарушений фетоплацентарного комплекса у беременных с бактериальным вагинозом позволяет получить позитивную динамику основных клинико-функциональных характеристик периода гестации, вагинального микроценоза, повышает адаптационные возможности плаценты за счет улучшения маточно-плацентарного кровообращения.

3. Внедрение в практику родовспоможения предложенной немедикаментозной терапии плацентарной недостаточности способствует уменьшению частоты акушерских осложнений (угроза прерывания беременности, невынашивание, преэклампсия, гипоксии плода и т.д.), позволяет снизить уровень материнской и перинатальной заболеваемости.

Степень достоверности и апробация результатов

Основные положения работы представлены на итоговой научной конференции молодых ученых и специалистов ФГБОУ ВО СОГМА Минздрава России с международным участием «Молодые ученые – медицине», Владикавказ, 2014г; научно-практической конференции «Факторы окружающей среды и здоровье населения. Современные аспекты» Владикавказ, 2014, II региональной конференции «Мать и дитя», Сочи, 2015; научно-практической конференции «Экологическая безопасность горных территорий и здоровье населения.»- Владикавказ, 2015.; научно-практической конференции «Бесплодие в браке», Владикавказ, 2016; на межкафедральном заседании сотрудников кафедр акушерства и гинекологии №1, медицинской реабилитации и восстановительной медицины, внутренних болезней №5 ФГБОУ ВО СОГМА Минздрава России от 14 ноября 2016 г, протокол № 5. Диссертация апробирована и рекомендована к защите на научно-методическом совете ФГБОУ ВО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» МЗ РФ 06 июля 2017 года.

Результаты исследования внедрены в практику лечебной работы ГБУЗ «Родильный дом №2» г. Владикавказ, женской консультации ГБУЗ «Поликлиника № 1» г. Владикавказа, в учебный и научный процесс кафедры акушерства и гинекологии №1 ФГБОУ ВО СОГМА Минздрава России.

Основные положения диссертации опубликованы в 17 печатных работах, из них 9 в изданиях, рекомендованных ВАК Министерства образования России, в т.ч. оформлен патент на изобретение: «Способ лечения плацентарной недостаточности у беременных с бактериальным вагинозом». Положительное решение ФИПС о выдаче патента на изобретение по заявке №2011104249/14(005942) от 30.01.2012.

Объем и структура диссертации:

Материалы диссертации изложены на 153 страницах компьютерного текста. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, главы с описанием материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающего 225 публикаций (164 отечественных и 91 зарубежных). Работа иллюстрирована 38 таблицами и 3 рисунками.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Результаты работы и их обсуждение

Анализ течения настоящей беременности показал высокую частоту осложнений периода гестации у беременных исследуемых групп: 48% всех беременных страдали преэклампсией, у 35% беременность протекала на фоне угрозы прерывания беременности, у 43% была выявлена гипохромная анемия.

подавляющее большинство беременных с бактериальным вагинозом предъявляли жалобы на обильные выделения с неприятным запахом, зуд и жжение в области вульвы, при этом воспалительная реакция со стороны влагалища отсутствовала. рН вагинального отделяемого у женщин с бактериальным вагинозом определялся в пределах от 4,5 до 7,1 (в среднем $5,6 \pm 0,09$), тогда как в группе женщин с нормоценозом показатели рН- метрии вагинального отделяемого находились в пределах 3,5-4,4 и в среднем составили $4,3 \pm 0,01$. В обеих группах пациенток с бактериальным вагинозом аминный тест был положительным у 100 % женщин. Диагноз бактериального вагиноза подтверждался при микроскопии вагинального содержимого с обнаружением "ключевых" клеток влагалища, окрашенных по Граму. Для выбора оптимального варианта терапии необходимо оценивать состояние влагалищного микробиоценоза, с обязательным изучением всех аспектов взаимодействия организма и его микрофлоры [А.Н.Тихомиров, 2006; В.Н. Серов, 2010].

Исследование особенностей вагинальной микрофлоры выявило, что у беременных исследуемых групп на фоне массивного обсеменения вагинального биотопа чаще других выделялись коагулазоотрицательные стафилококки, непатогенные коринебактерии, кишечная палочка. Особое внимание заслуживает присутствие во влагалище женщин с бактериальным вагинозом протей, клебсиелл и дрожжеподобных грибов рода кандиды, которые в условиях иммунодефицитного состояния обладают агрессивными свойствами для прикрепления к тканям, проникновения в них и распространения по организму. При этом, лактобациллы отсутствовали у 88,7% беременных. Исследование микробного пейзажа у женщин с нормальным биоценозом выявило количество лактобацилл в

достаточно высоком титре. Лактобациллы являются факторами неспецифической защиты, занимая доминирующее положение в нормальной микрофлоре влагалища. Наряду с бифидобактериями, коринебактерии занимают также большое представительство в вагинальном микробиоценозе у здоровых женщин [И.В. Берлев, 2007; Е.Ф. Кира, 2012; А.С. Анкирская, 2012].

Иммunosupрессия характеризуется изменениями в иммунном статусе пациентов (дисбаланс различных популяций иммуноцитов, изменение их функциональной активности). Для оценки иммунного статуса у беременных с плацентарной недостаточностью определяют абсолютные и относительные концентрации популяций и субпопуляций Т- и В-лимфоцитов, иммунорегуляторный индекс, уровень иммуноглобулинов, состояние системы интерферона [И.М. Ордянец, Е.А. Серебрянник, 2010]. Оценка функциональной активности Т-системы иммунитета исключительно важна, так как она может быть понижена при нормальном количестве Т-клеток и их субпопуляций. Конечным результатом иммунного ответа становится образование эффекторных клеток или цитокинов.

Изучение особенностей иммуногемеостаза выявило, что у беременных исследуемых групп выявлены нарушения со стороны клеточного звена иммунитета, что проявилось в виде уменьшения уровня Т-лимфоцитов (СД3+) (42,4%) и Т-хелперов (СД4+) (30,7%), а так же в (СД4+/ СД8+). Усредненные показатели относительного количества В-лимфоцитов и содержание иммуноглобулинов существенно не отличались от нормативных показателей.

Исследование интерферогенеза выявило достоверное уменьшение показателей альфа, гамма-интерферона у беременных исследуемых групп. При оценке показателей фагоцитоза, в частности, индекса завершенности фагоцитоза, процента фагоцитирующих нейтрофилов, было достоверно ($p < 0,05$) определено снижение фагоцитарной активности нейтрофилов до лечения при сравнении с критерием нормы. Следовательно, нарушение интерферонового статуса с подавлениями альфа – гамма звеньев, а также снижение показателей фагоцитоза может характеризовать имеющийся в организме острый или хронический инфекционный процесс, как один из факторов развития нарушений [Е.Ф. Кира, 2012; Л.И. Васильева, Н.А. Григорян, 2014].

Исследование показателей провоспалительных цитокинов клетками цельной крови у беременных исследуемых групп выявило повышенную концентрацию ФНО и ИЛ – 1, ИЛ- 6 по сравнению с нормой, в то же время отмечалось определение низкого уровня ИЛ- 4, ИЛ-10. Достоверное повышение ФНО у большинства пациенток с плацентарной недостаточностью на фоне вагинальных дисбиозов свидетельствовало об активной фазе воспалительного процесса. ФНО является позитивным регулятором воспалительной реакции и пусковым фактором в цепи продукции цитокинов воспалительного каскада, в частности, при повышении его уровня происходит регуляции продукции других цитокинов.

Сопоставление изменений цитокинового профиля у беременных с нарушениями микробиоценоза влагалища, осложненных плацентарной недостаточностью, позволило нам определить уровни компенсации данного патологического состояния, отражающие в

первую очередь степень реализации и функциональный резерв различных механизмов сохранения гемостаза. Так, при ПН легкой степени возрастает продукция всех исследуемых цитокинов, за исключением ИЛ-10, в то время как при ПН средней и тяжелой степени продукции ИЛ-1, ИЛ-6 и ФНО начинает снижаться, уступая место дальнейшему повышению ИЛ-4 и ИЛ-10, замыкающих воспалительную реакцию. В этот период ограничивающая роль ИЛ-10 ослабевает, что проявляется в снижении его уровня относительно показателей при неосложненной беременности и свидетельствует о начавшемся снижении компенсаторных механизмов. Таким образом, полученные данные о роли цитокинов в регуляции иммунного ответа, направленного против инфекционных процессов у беременных с выявленными изменениями в фетоплацентарной системе, дают возможность вплотную подойти к созданию схем физиологической иммунокоррекции (магнитолазерная терапия), позволяющих избежать нежелательной антибактериальной нагрузки на организм беременной.

Учитывая актуальность проблемы плацентарной недостаточности при инфекции, для нас важным представилось проанализировать результаты УЗ-плацентографии беременных из обследуемых групп. При ультразвуковом исследовании было выявлено ухудшение состояния фетоплацентарного комплекса, при котором чаще выявлялось преждевременное созревание плаценты, а также признаки много и /или маловодия. Данные результатов показателей маточно-плацентарного кровообращения выявили достоверное увеличение индексов сосудистого сопротивления маточных артерий соответственно на 34% и 38 %, в спиральных артериях – на 21% и 30% соответственно.

Следует отметить, что определение индексов сосудистого сопротивления в маточных и спиральных артериях является прогностическим признаком плацентарной недостаточности [А.С. Анкирская, 2008; В.Л. Тютюнник, 2012]. Признаки внутриутробного страдания плода определялись в изменении показателей кровотока в аорте и средней мозговой артерии плода на 22 - 38 % и более, показателей кровотока в артерии пуповины на 35 - 40 % и более у женщин исследуемых групп. Кроме того, у пациенток данных групп было выявлено достоверное увеличение индексов сосудистого сопротивления в артерии пуповины и аорте плода, а так же отсутствие признаков нарушения кровотока в средней мозговой артерии в 68% случаев, что указывало на проявление хронической внутриутробной гипоксии плода.

Таким образом, исследование маточно-плацентарного и плодового кровотока позволило установить, что плацентарная недостаточность у беременных на фоне дисбиотических нарушений наблюдается в 2-4 раза чаще, чем у здоровых пациенток.

Контроль эффективности лечения показал, что в 1 подгруппе после проведенной комплексной ступенчатой терапии бактериального вагиноза на фоне применения магнитолазерной терапии выявлено достоверное уменьшение частоты встречаемости клебсиелы и кишечной палочки, а так же снизилась высеваемость кандид (4,2%). Одновременно, снизилась частота неспорообразующих анаэробов.

Эффективность комплексной немедикаментозной терапии подтверждалась достоверным ростом лакто - и бифидобактерий у беременных 1 подгруппы ($p < 0,001$). При этом определялось снижение концентрации и частоты неспорообразующих анаэробов.

В то же время, у беременных групп сравнения выявлена достаточно высокая частота встречаемости анаэробов, что в дальнейшем повышало риск развития инфекционных процессов у матерей и новорожденных. В видовом составе среди строгих анаэробов отмечалось некоторое снижение количественного и качественного содержания стрептококков (9,1%), а так же представителей кишечной группы (кишечная палочка-16,1%, энтерококки-23,5%), грибковая флора диагностировалась в 5,2% случаев (табл.1)..

Таблица 1

Видовой и количественный состав аэробной и факультативно-анаэробной микрофлоры у беременных 1 подгруппы

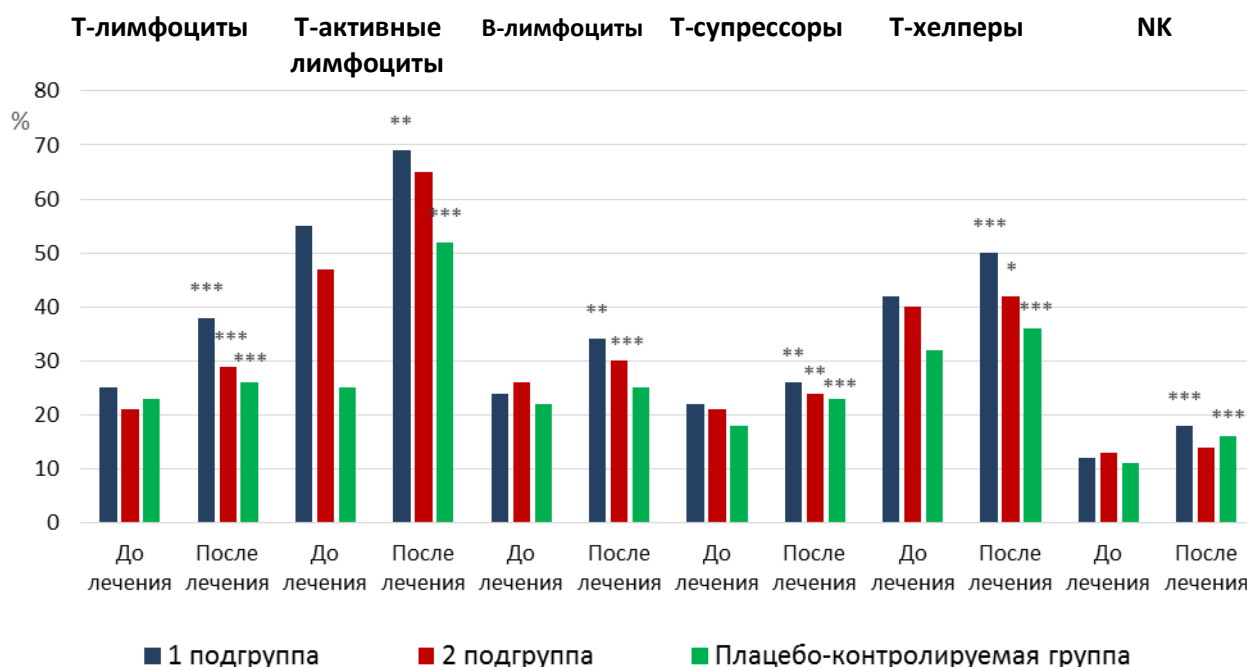
Вид бактерий абс.	До лечения		После лечения	
	%	Количество микробов (КОЕ/мл)	%	Количество микробов (КОЕ/мл)
Escherichia coli 56	17,3	10^3-10^5	12,3	10^2-10^3
Enterococcus spp. 82	25,4	10^4-10^6	23,3	10^2-10^3
Proteus spp. 43	13,3	10^2-10^3	12,4	10^2-10^3
Corynebacterium 37	11,5	10^3-10^5	7,7	10^2-10^4
Candida albians 19	5,9	10^4-10^6	4,2	10^2-10^3
Streptococcus sp. 34	10,5	10^5-10^7	7,4	10^4-10^6
Staphylococcus spp. 38	11,8	10^2-10^3	9,1	10^2-10^3

В раннее проведенных работах Г.Т. Сухих и Л.В. Ванько [2009] выявлено, что при ПН наблюдается нарушение клеточного, гуморального и неспецифического иммунитета в сторону преобладания перенапряжения иммунного статуса. В свою очередь, причиной снижения иммунореактивности могут стать инфекционные заболевания, изменения функции плацентарного барьера, вызывающие иммунодефицитные состояния организма беременной. Учитывая, что одной из главных патогенетических причин в механизмах возникновения плацентарной недостаточности является изменение микроциркуляции, приводящей к резкому нарушению тканевого гемостаза, соответственно, использование магнитолазерного излучения способствует положительным изменениям в системе мать-плацента-плод, воздействует на реологические свойства крови, усиливает иммунореактивность организма беременной [С.М. Зубкова, В. М. Боголюбов, 2011; Г.И. Клебанов, 2013].

Применение магнито-лазеротерапии позволило оптимизировать состояние иммунного гомеостаза у беременных 1 подгруппы, что выразалось в достоверном увеличении количества В-клеток, уровня Т-хелперов, улучшении показателей

интерфероногенеза в сравнении с беременными 2 подгруппы, получавшими традиционное лечение ПН, а также с пациентками плацебо-контролируемой группы. Цитокиновая система обеспечивает ответ иммунной системы по клеточному и гуморальному типу при развитии антибактериальных, противовирусных, противоопухолевых процессов, т.е. выступает своеобразным посредником в развитии воспалительных и иммунных реакций в фетоплацентарной системе, проявляющихся нарушениями морфологических и функциональных свойств мембран, расстройством оксидативного процесса, истощением защитного резерва клеток [А.А.Воробьев,2010; Н.В.Орджоникидзе,2011].

Исследование интерфероногенеза также выявило достоверное увеличение показателей альфа, гамма-интерферона и фагоцитарной активности нейтрофилов у беременных 1 подгруппы в сравнении с аналогичными показателями у беременных групп сравнения (рис.1).



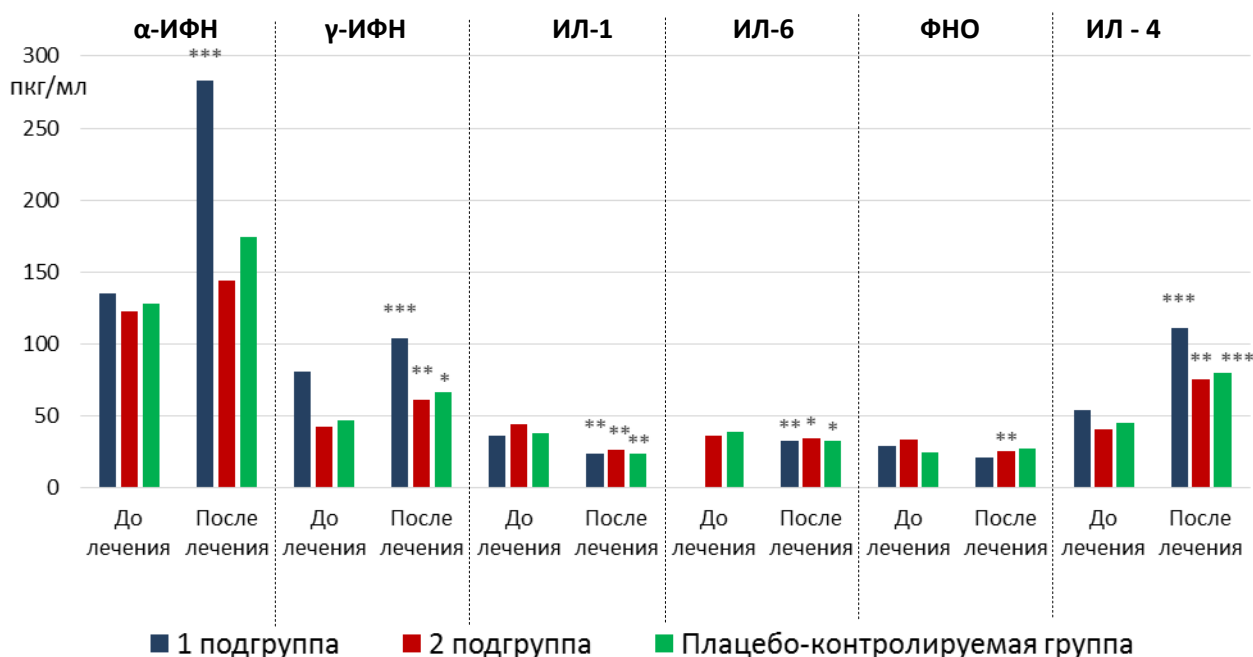
* - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; ***- $p < 0,001$ – достоверность показателей до и после лечения

Рис. 1. Динамика показателей клеточного иммунитета у беременных с плацентарной недостаточностью после лечения

Следует отметить, что цитокиновая система обеспечивает ответ иммунной системы по клеточному и гуморальному типу при развитии антибактериальных, противовирусных, противоопухолевых процессов, т.е. выступает своеобразным посредником в развитии воспалительных и иммунных реакций в системе мать-плацента-плод, проявляющихся нарушениями морфологических и функциональных свойств

мембран, расстройством оксидативного процесса, истощением защитного резерва клеток [А.А.Воробьев,2010; Н.В.Орджоникидзе,2011].

Сопоставление изменений цитокинового профиля у беременных с нарушениями микробиоценоза влагалища, осложненных плацентарной недостаточностью, позволило нам определить уровни компенсации данного патологического состояния, отражающие в первую очередь степень реализации и функциональный резерв различных механизмов сохранения гемостаза. Изучение динамики показателей цитокинового профиля выявило, что применение в комплексном лечении нарушений фетоплацентарной системы магнито-лазерной терапии привело к значительному понижению показателей провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО) и увеличению концентрации противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-10) ($p < 0,05$) в сравнении с уровнем цитокинов у беременных, получавших традиционное лечение плацентарной недостаточности. В плацебо-контролируемой группе отмечалось недостоверное повышение противовоспалительных цитокинов, что настораживает в отношении возможной нормализации иммунного ответа в сравнении с пациентками 1 подгруппы (рис.2).



* - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; ***- $p < 0,001$ – достоверность показателей до и после лечения

Рис. 2. Показатели уровней воспалительных цитокинов у беременных исследуемых групп до лечения и их изменения в динамике после лечения

У пациенток 1 подгруппы после проведенного комплексного лечения ПН с применением магнито-лазеротерапии показатели гормональной функции плаценты определялись в пределах нормальных величин, причем, необходимо отметить, что с нарастанием срока беременности секреция гормонов прогрессивно возрастала. Кроме того, у 12 беременных данной группы наблюдалась значительная экскреция эстриола после лечения, превышающая показатели 2 подгруппы и плацебо-контролируемой

группы. В процессе проводимой традиционной терапии плацентарной недостаточности нами была выявлена монотонно низкая экскреция эстриола при сравнительно удовлетворительной нормализации других показателей функционального состояния фетоплацентарного комплекса, что является важным диагностическим критерием проводимого лечения.

Изучение динамики трофобластического- β - глобулина выявило, что у 28,7% беременных 2 подгруппы и плацебо-контролируемой группы имело место медленное возрастание концентрации белка или отсутствие изменений в его содержании в сыворотке крови. Прогрессивное увеличение концентрации белка при беременности, характеризующее полноценность функциональных резервов фетоплацентарного комплекса на доклиническом этапе нарушений в системе плацента-плод, отмечалось у 76,4% беременных после проведенного комплексного лечения с применением магнитолазерной терапии (рис. 3).



* - $p < 0,05$, ** - $p < 0,02$ – достоверность показателей до лечения и после лечения

Рис. 3. Динамика экскреции эстриола до и после проведенной комплексной терапии у беременных 1 подгруппы

Исследование показателей доплерометрии выявило ряд существенных изменений в динамике проводимой комплексной терапии. Полученные результаты исследования позволили выявить, что у беременных 1 подгруппы в большинстве случаев (74%) отмечалось наличие двухфазных кривых с положительной диастолической скоростью кровотока (средние значения СДО- $2,83 \pm 0,2$; ИР- $0,71 \pm 0,12$; ПИ- $1,5 \pm 0,63$). У пациенток на фоне монотерапии нормализация индексов сосудистого сопротивления была незначительной, что являлось прогностическим признаком сохраняющейся плацентарной недостаточности. В плацебо-контролируемой группе показатели доплерометрии после лечения характеризовались более положительной динамикой, чем во 2 подгруппе, что косвенно указывало на целесообразность применения в лечении плацентарной недостаточности магнитолазерной терапии.

Важные данные были получены при оценке внутриутробного состояния плода. При включении в комплексное лечение плацентарной недостаточности магнитолазерной терапии биофизический профиль плодов был оценен удовлетворительно (>7баллов) в 89% случаев. Во 2 подгруппе беременных данный показатель отмечался в 64% случаев и подтверждался результатами КТГ (низкие показатели сердечных осцилляций, миокардиального рефлекса) и УЗИ (активность, тонус, дыхательные движения плода, зрелость плаценты), указывающими на проявление внутриутробной гипоксии плода.

Для сравнения, в плацебо–контролируемой группе положительная динамика аналогичных показателей кардиотокографии плода отмечалось в 70% случаев.

Синдром внутриутробной задержки развития плода (СВЗРП) различной степени до лечения был выявлен у 18 (36%) из 50 беременных 2 подгруппы, причем после проведенной медикаментозной терапии признаки ЗВУР сохранились у 25 (50%) пациенток. Для сравнения, в группе беременных, получавших комплексную терапию при помощи НИЛИ, признаки ЗВУР сохранились лишь у 3 (4,8%), причем, как и в плацебо-контролируемой группе, отмечено уменьшение количества тяжелых форм СВЗРП 2-й и 3-й степеней по сравнению с показателями при традиционном лечении, что доказывает существенное преимущество лечебных эффектов магнитолазерной терапии на ведущие звенья патологического процесса при плацентарной недостаточности.

У беременных 2 подгруппы, получавших только медикаментозную терапию, а также у пациенток плацебо-контролируемой групп с высокой частотой выявлялся кальциноз плаценты различной степени выраженности (соответственно 42,3% и 33,8%), преждевременное созревание плаценты (79,3% и 58,5%) ($p < 0,05$) (табл.2).

Таблица 2

Результаты УЗ — плацентографии после проведенного лечения

Выявленные осложнения	1 подгруппа (n=62)	2 подгруппа (n=50)	Плацебо-контролируемая группа (n=50)
Структурные изменения плаценты (кисты)	10,6 %	67,1 %	54,6%
Гиперэхогенные включения	14,5 %	42,3 %	33,8%
Преждевременное созревание плаценты	31,6 %	79,3 %	58,5%
Изменение толщины плаценты	31,4±0,8 мм	42,3±2,2 мм	37,3±1,4 мм
Многоводие	24,6 %	51,4%	46,2%
Маловодие	17,4 %	28,5 %	26,3%

У беременных 1 подгруппы после проведенной комплексной немедикаментозной терапии частота таких патологических изменений плаценты была соответственно ниже (14,5 % и 31,6 %) ($p < 0,05$). Во 2 подгруппе сравнения показатель толщины плаценты после лечения составил $42,3 \pm 2,2$ мм, что указывало на развитие в данной группе вторичной плацентарной недостаточности как проявления органического поражения плаценты.

Включение в комплекс терапии фетоплацентарных нарушений магнитолазерной терапии привело к увеличению частоты своевременных родов (75,8%), уменьшению процента женщин с преждевременными родами (22,5%). Анализ частоты применяемых методов родоразрешения выявил, что путем операции кесарева сечения были родоразрешены 18 (36 %) женщин 2 подгруппы, 10 (16,4 %) женщин 1 подгруппы и 10 (20%) пациенток плацебо-контролируемой группы.

Изучение особенностей течения родов в сравниваемых группах показало, что осложненное течение родового акта достоверно чаще наблюдалось у беременных 2 подгруппы, получавших традиционное лечение. Наиболее частым осложнением было преждевременное излитие околоплодных вод (24%), у беременных 1 подгруппы данное осложнение возникало в 16,1 % случаев соответственно, в плацебо-контролируемой группе аналогичный показатель составил 20 %. Анализ структур осложнений родов также выявил, что аномалии родовой деятельности и кровотечение в послеродовом и раннем послеродовом периоде в 3,3 раза чаще отмечались у пациенток 2 подгруппы (38% и 18%) ($p < 0,05$). В подгруппе беременных на фоне проведенной магнитолазерной терапии вышеуказанные осложнения были выявлены соответственно в 24,1% и 9,6% случаев. Отличительной особенностью течения родов в плацебо-контролируемой группе являлось снижение частоты аномалии родовой деятельности, родовой травматизма и патологической кровопотери в сравнении с пациентками 1 подгруппы.

Анализ особенностей послеродового периода у пациенток, получавших в комплексе лечения ПН магнитолазерную терапию выявил уменьшение частоты мастита (6,4%), субъинволюции матки (4,8%), эндометрита (3,2%) в сравнении с беременными 2 подгруппы. В то же время, у пациенток плацебо-контролируемой группы прослеживается четкая корреляция снижения частоты встречаемости осложнений послеродового периода, что подтверждает высокую клиническую эффективность применения магнитолазерной терапии при лечении плацентарной недостаточности.

Изучение физического развития детей при рождении (масса, рост, окружность головы и груди) показало некоторую неоднородность полученных данных. Средняя масса новорожденных во 2 подгруппе составила $3000,0 \pm 750,0$ г, в плацебо-контролируемой группе - $3200,0 \pm 250,0$ г против данных 1 подгруппы - $3500,0 \pm 210,0$ г ($p > 0,05$). Состояние новорожденных оценивалось по шкале Апгар на первой минуте и через 5 минут после рождения. У женщин с нарушениями в фетоплацентарной системе, получавших традиционное лечение, количество детей, рожденных с хорошей оценкой функциональных способностей организма (8-10

баллов по Апгар) было в 2 раза меньше, чем в 1 подгруппе ($p < 0,05$). В плацебо-контролируемой группе отмечалось улучшение параметров детей при рождении, в том числе, показатель с высокой оценкой по шкале Апгар (8-10 баллов) составил $62,2 \pm 2,9$ ($p < 0,05$).

Анализ медицинской документации показал, что неблагоприятные исходы для плода и новорожденного имели тесную связь с патологией беременности. У новорожденных от матерей, получавших традиционное лечение плацентарной недостаточности, достоверно выше процент рождения детей с признаками внутриутробной инфекции ($12,4 \pm 2,2\%$), в сравнении с женщинами, лечение которых дополнялось магнито-лазеротерапией ($6,6 \pm 1,6\%$) ($p < 0,05$) и плацебо-контролируемой группы ($9,6 \pm 2,4\%$) ($p < 0,05$). Кроме того, во 2 подгруппе отмечался высокий процент рождения детей с признаками гипотрофии ($8,6 \pm 1,8\%$) ($p < 0,05$), основными причинами которых явились такие осложнения во время беременности, как преэклампсия, преждевременные роды на фоне длительно протекавшей угрозы прерывания беременности, а также высокая частота анемии беременных и сочетанных видов патологии в период гестации.

Анализ частоты заболевания у детей от матерей исследуемых групп также выявил, что в 1 подгруппе значительно меньше детей, имеющих инфекционно-воспалительные заболевания, чем во 2 подгруппе, соответственно 17 (33,2%) и 26(40,5%), что, по-видимому, является следствием высокой частоты преждевременных родов и снижением адаптационных возможностей у новорожденных, матери которых получали традиционную терапию плацентарной недостаточности.

Эффективность предложенного метода лечения нарушений в фетоплацентарном комплексе, доказанная вышеприведенными клиническими данными, была подтверждена морфологическими исследованиями последов (рис.4).

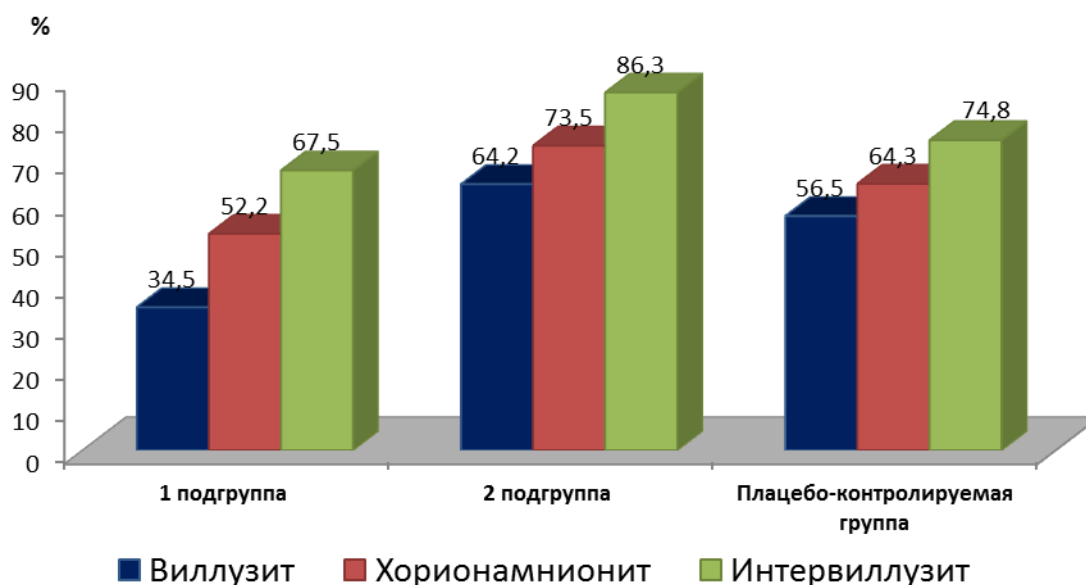


Рис. 4. Пути инфицирования последов в исследуемых группах

При проведении полного комплекса лечебных мероприятий с применением магнитолазерной терапии патологические изменения занимали не более 10% площади плаценты и были полностью компенсированы хорошо развитыми приспособительными процессами, обусловленными усилением васкуляризации ворсин с формированием синцитио-капиллярных мембран. Кроме того, традиционная монотерапия фетоплацентарных нарушений привела лишь к частичному снижению интенсивности воспаления и ликвидации морфологических признаков плацентита, что, в свою очередь, провоцировало персистенцию вируса. При морфологических исследованиях плацент пациенток плацебо-контролируемой группы была выражена более выраженная компенсаторная реакция последа в сравнении со 2 подгруппой.

Таким образом, клиническая эффективность лечения плацентарной недостаточности у беременных с нарушениями вагинального биотопа при применении магнитолазерной терапии составила 87%, в то время как традиционная терапия и плацебо-эффект оказались положительными в 68% и 87% случаев соответственно ($p < 0,005$). Следовательно, предложенный метод комплексной немедикаментозной терапии приводит к достоверному уменьшению частоты плацентарной недостаточности, осложнений периода гестации, внутриутробной гипоксии плода и заболеваемости новорожденных, а также позволяет существенно снизить лекарственную нагрузку на организм беременной.

ВЫВОДЫ

1. Нарушение микроэкологии влагалища у беременных приводит к увеличению частоты диагностируемой плацентарной недостаточности (72,3%). Период гестации у пациенток с плацентарной недостаточностью на фоне бактериального вагиноза протекает с высокой частотой хронического пиелонефрита (27,2%), преэклампсии (51,6%), угрожающих преждевременных родов (46,7%), гипохромной анемии (63,5%), внутриутробной гипоксии плода (30,6%), осложнений родового акта (33,8%), послеродовых гнойно-септических заболеваний (42%).

2. Одним из главных патогенетических процессов, лежащих в основе развития плацентарной недостаточности у беременных с нарушениями вагинального биотопа, является возникновение вторичных иммунодефицитных состояний: снижение активности показателей клеточного и гуморального иммунитета, повышение продукции цитокинов с провоспалительной активностью (ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО), снижение противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-10), а также уменьшение экскреции плацентарных белков и гормонов (трофобластический- β - глобулин, эстриол).

3. Включение в комплексную терапию плацентарной недостаточности у беременных с вагинальными дисбиозами магнитолазерной терапии повышает эффективность лечения до 87%, способствуя существенному корригирующему влиянию на фетоплацентарную гемодинамику, состояние вагинального биотопа и морфофункциональные параметры плаценты, в то время как традиционная фармаколазерная терапия и плацебо-эффект дает положительный результат в 68% и 72% случаев соответственно.

4. Предложенный способ немедикаментозного лечения позволяет положительно влиять на все звенья системы «мать-плацента-плод», эффективность которого подтверждена достоверным улучшением маточно-плацентарного кровотока (74%), внутриутробного состояния плода по данным КТГ и УЗИ (83%), уменьшением частоты осложнений периода гестации (48,5%), перинатальной заболеваемости (33,2%).

5. Эффективность магнитолазерной терапии в комплексном лечении плацентарной недостаточности выражалась в увеличении показателей клеточного звена иммунитета, интерфероногенеза, нормализации противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-10), снижении экспрессии провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО), усилении фагоцитоза, активации гормонообразующей функции плаценты.

6. При изучении морфологии плаценты после комплексной немедикаментозной терапии нарушений фетоплацентарного комплекса отмечалось повышение компенсаторных сосудистых реакций за счет увеличения объема маточно - плацентарного кровотока, толщины и массы плаценты, а также усиления кровенаполнения межворсинчатых пространств.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У беременных с плацентарной недостаточностью на фоне нарушений вагинального биотопа внедрен в традиционный комплекс лечения метод курсовой магнито-лазерной терапии путем надвенного воздействия импульсным инфракрасным облучением (длина волны 0,89 мкм, частота 80 ГЦ, мощность 2-3 Вт, курс 4 - 7 процедур, продолжительность 1-3 мин), что приводит к достоверному положительному клиническому эффекту.

2. Изучение содержания плацентарных белков и гормонов (трофобластического- β - глобулина, эстриола), определение сывороточных уровней цитокинов с провоспалительной активностью (ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО) в крови беременных группы риска может быть рекомендовано в качестве дополнительного скринингового критерия, позволяющего в условиях женских консультаций, родильных домов и центров планирования семьи прогнозировать риск плацентарных нарушений и внутриутробного инфицирования плода с целью проведения своевременной адекватной терапии.

3. Для лечения беременных с бактериальным вагинозом рекомендуется этапная терапия: 1 этап – препарат Флуомизин по 1 таблетке вагинально на ночь в течение 7-10 дней; 2 этап – эубиотик- ацилакт интравагинально по 1 свече в день в течении 2-х недель; 3 этап- свечи Кипферон по 1 свече 2 раза ректально в течение 5 дней.

4. Во избежание рецидивов бактериального вагиноза целесообразно введение последовательно ректально свечей Кипферон по 1 свече x 2 раза в течение 5 дней, свечей ацилакт интравагинально по 1 свече на ночь в течение 14 дней.

5. У новорожденных от матерей с плацентарной недостаточностью, вызванной вагинальными дисбиозами, целесообразным является проведение исследования факторов неспецифической резистентности организма по фагоцитарным реакциям нейтрофилов в первые сутки после рождения ребенка.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Магаева Ф.Ю. Особенности иммунокоррекции невынашивания беременности у женщин группы риска./ Магаева Ф.Ю., Майсурадзе Л.В., Алборов Д.К. //Сборник статей научно – практической конференции «Факторы окружающей среды и здоровье населения. Современные аспекты». Владикавказ -2014. - С. 22-29.

2. Магаева Ф.Ю. Роль современных немедикаментозных технологий в предгравидарной подготовке женщин./ Магаева Ф.Ю., Майсурадзе Л.В., Алборов Д.К., Кабулова И.В.// **Кубанский научный медицинский вестник**. № 2 (144) – 2014.- С. 118-122 **(реф.ВАК)**.

3. Магаева Ф.Ю. Влияние бактериального вагиноза на течение беременности, состояние плода и новорожденного. / Магаева Ф.Ю., Майсурадзе Л.В., Алборов Д.К.// **Кубанский научный медицинский вестник**. №6 (148) – 2014.- С. 58-62. **(реф.ВАК)**.

4. Магаева Ф.Ю. Опыт использования современных немедикаментозных технологий реабилитации репродуктивной функции в предгравидарной подготовке./ Магаева Ф.Ю., Цаллагова Л.В., Майсурадзе Л.В., Кабулова Л.В., Алборов Д.К. // **Известия Самарского научного центра РАН**.том 16, № 5 (2)-2014.-С.750-752 **(реф.ВАК)**.

5. Магаева Ф.Ю. Принципы иммунокорректирующей терапии бактериального вагиноза у беременных группы риска / Магаева Ф.Ю., Майсурадзе Л.В., Дзагоева Ф.Б.//Монография «Кафедра акушерства и гинекологии на страже репродуктивного здоровья женщины»-Владикавказ-2014.-С.58-63

6. Магаева Ф.Ю. Новые подходы в лечении беременных с бактериальным вагинозом. /Магаева Ф.Ю., Майсурадзе Л.В., Гаглыева Л.Н.// Монография «Кафедра акушерства и гинекологии на страже репродуктивного здоровья женщины»-Владикавказ-2014.-С.69-71

7. Магаева Ф.Ю. Эффективность применения немедикаментозных методов лечения хронических воспалительных заболеваний придатков матки. / Магаева Ф.Ю., Цаллагова Л.В., Майсурадзе Л.В. // **Курортная медицина**. №1 - 2015.- С. 56-60. **(реф.ВАК)**.

8. Магаева Ф.Ю. Эффективность эхографии и доплерометрии в диагностике плацентарной недостаточности с бактериальным вагинозом./ Магаева Ф.Ю., Майсурадзе

Л.В. // **Кубанский научный медицинский вестник.** №3 (152) -2015.- С. 77-82. **(реф.ВАК).**

9. Магаева Ф.Ю. Принципы этапной терапии вагинальных дисбиозов у беременных группы риска. / Магаева Ф.Ю., Майсурадзе Л.В., Цаллагова Л.В.//Материалы сборника «Перспективы развития науки», Тамбов-2015.-С.82-86

10. Магаева Ф.Ю. Эффективность лазеротерапии при лечении фетоплацентарной недостаточности у беременных в условиях экологического риска. / Магаева Ф.Ю., Цаллагова Л.В., Майсурадзе Л.В., Тедеева Д.А.// Материалы научно-практической конференции «Экологическая безопасность горных территорий и здоровье населения», Владикавказ.-2015.-С.238-242

11. Магаева Ф.Ю. Немедикаментозные технологии при лечении фетоплацентарной недостаточности у беременных группы риска. / Магаева Ф.Ю., Цаллагова Л.В., Майсурадзе Л.В., Сагкаева С.В. // **Курортная медицина.**-2015.- С. 77-81. **-(реф.ВАК).**

12. Магаева Ф.Ю. Клиническая эффективность лазеротерапии фето-плацентарной недостаточности у беременных с бактериальным вагинозом. / Магаева Ф.Ю. //Материалы научно-практической конференции «Молодые ученые-медицине», Владикавказ.-2016.- С.161-163.

13. Магаева Ф.Ю. Эффективность этапной терапии вагинальных дисбиозов у беременных группы риска внутриутробного инфицирования плода. / Магаева Ф.Ю., Майсурадзе Л.В., Цаллагова Л.В. // Научно – практический медицинский журнал «Лечение и профилактика». №2 (18). – 2016.- С.10-14. **-(реф.ВАК).**

14. Магаева Ф.Ю.Опыт применения лазеротерапии в комплексном лечении фетоплацентарной недостаточности у беременных с бактериальным вагинозом/ Магаева Ф.Ю., Цаллагова Л.В., Майсурадзе Л.В., Сагкаева С.Ю.// Материалы сборника научно-практической конференции «Курортология и физиотерапия в акушерстве».-Махачкала-2017.- С.47-50

15. Магаева Ф.Ю. Опыт немедикаментозного комплексного лечения фетоплацентарной недостаточности у беременных с бактериальным вагинозом / Магаева Ф.Ю., Майсурадзе Л.В., Сагкаева С.Ю.// **Кубанский научный медицинский вестник.** №3 (152) -2017.- С. 96-101.**-(реф.ВАК).**

16. Магаева Ф.Ю. «Способ лечения плацентарной недостаточности у беременных с бактериальным вагинозом» / Магаева Ф.Ю., Майсурадзе Л.В., Цаллагова Л.В.// Положительное решение ФИПС о выдаче патента на изобретение № 2610061 от 07.02.2017 по заявке №2015151979

17. Магаева Ф.Ю. Оптимизация лечения плацентарной недостаточности у беременных с вагинальными дисбиозами / Магаева Ф.Ю., Майсурадзе Л.В., Цаллагова Л.В., Сагкаева С.Ю. / **Курортная медицина.**-2017.- С. 35-38. **-(реф.ВАК).**

