

мы / Е.А.Шевченко, А.А.Артифексова // Эпидемиология и инфекционные болезни. - 2010. - № 2. - С. 25-27.

13. Motrich R.D. Reduced semen quality in chronic prostatitis patients that have cellular autoimmune response to prostate antigens / R.D.Motrich, M. Maccioni, R.Molina // Hum Reprod. - 2005. - Vol.20. - P.2567-2572.

14. Motrich R.D. Pathogenic consequences in semen quality of an autoimmune response against the prostate gland: from animal models to human disease / R.D.Motrich, M. Maccioni, A.A.Ponce // J. Immunol. - 2006. - Vol.177. - P. 957-967.

Резюме

Ципоренко С.Ю., Лоскутова І.В. Стан клітинного імунітету у чоловіків з малосимптомними формами хронічного запалення уrogenітального тракту.

У чоловіків, хворих з малосимптомними формами хронічного запалення уrogenітального тракту мають місце розлади клітинної ланки імунітету, які характеризувалися Т-лімфопенією, зниженням кількості циркулюючих CD4+ лімфоцитів, зменшенням імунорегуляторного індексу Th/Ts, зростання кількості NK-клітин. Виявлені порушення були більш виражені у безплідних чоловіків.

Ключові слова: хронічне запалення уrogenітального тракту, чоловіки, клітинний імунітет.

Резюме

Ципоренко С.Ю., Лоскутова І.В. Состояние клеточного иммунитета у мужчин с малосимптомными формами хронического воспаления уrogenитального тракта.

У мужчин, больных малосимптомными формами хронического воспаления уrogenитального тракта имеют место расстройства клеточного звена иммунитета, характеризующиеся Т-лимфопенией, снижением количества циркулирующих CD4+ лимфоцитов, уменьшением иммунорегуляторного индекса Th/Ts, повышением количества NK-клеток. Выявленные нарушения были более выражены у бесплодных мужчин.

Ключевые слова: хроническое воспаление уrogenитального тракта, мужчины, клеточный иммунитет.

Summary

Ciporenko S.Yu., Loskutova I.V. State of cellular immunity at men with the oligosymptomatic forms of chronic inflammation of urogenital tract.

At men with the oligosymptomatic forms of chronic inflammation of urogenital tract disorders of cellular link of immunity take place, characterized by T-lymphopenia, by the decline of the amount circulatory SD4+ lymphocytes, by reduction of the immunoregulator index Th/Ts, rise of amount of NK-cells. The exposed violations were more than expressed at afetal men.

Key words: chronic inflammation of urogenital tract, men, cellular immunity.

Рецензент: д.мед.н., проф. В.Є.Дряньська

УДК 618.39-021.3-089.843:611.85

НОВЫЕ ПОДХОДЫ К КОРРЕКЦИИ ЗАДЕРЖКИ РОСТА ПЛОДА

К.З.Шаршидзе

5 специализированный городской клинический
родильный дом г.Харькова

Вступление

Синдром задержки роста плода (СЗРП) - одна из наиболее частых причин перинатальной заболеваемости и смертности, а также детской инвалидности. Являясь результатом акушерской или экстрагенитальной патологии, СЗРП протекает на фоне плацентарной дисфункции, приводя к недонашиванию беременности, антенатальной гибели плода [1,6,7]. В связи с этим разработка методов лечения данной патологии приобретает особое значение, так как будет способствовать уменьшению перинатальных потерь и улучшению демографических показателей.

Выделяют две формы СЗРП - симметричную и асимметричную, которые различаются по этиологическому фактору, времени возникновения, степени нарушения состояния плода и прогнозу его жизнеспособности. Обязательным компонентом диагностики СЗРП является ультразвуковая фетометрия, определение биофизического профиля плода, доплерометрическое исследование. Однако в доступной литературе, к сожалению, недостаточно данных, касающихся иммунологических сдвигов в организме матери при СЗРП.

Существующие методы лечения СЗРП в основном направлены на устранение плацентарной дисфункции, улучшение маточно-плацентарного кровообращения, при этом практически отсутствуют данные о применении иммунокорректоров [4,5]. В Институте проблем криобиологии и криомедицины НАН Украины (г.Харьков) разработан оригинальный препарат "Гемокорд", представляющий собой суспензию криоконсервированных кроветворных и вспомогательных клеток кордовой крови в аутологичной плазме, богатой биологически активны-

ми веществами: ростовыми факторами, иммуномодуляторами, регуляторными монокинами, интерлейкинами, интерфероном, ферментами, гормонами, микроэлементами, аминокислотами, витаминами [3,9]. "Гемокорд" производится по международным стандартам качества, сертифицирован в соответствии с рекомендациями EUROCORD, разрешен к клиническому применению МЗ Украины [2,8].

Связь работы с научными программами, планами, темами. Работа является фрагментом комплексной научно-исследовательской программы "Разработка методов диагностики, лечения и профилактики в перинатальной охране плода и при нарушениях репродуктивной функции" (№ государственной регистрации № 0104U002231) и выполнена в соответствии с планом научных исследований кафедры акушерства и гинекологии №1 Харьковского национального медицинского университета.

Целью данного исследования явилась разработка нового способа лечения СЗРП, направленного на нормализацию иммунологического статуса организма беременной, путем применения препарата кордовой крови "Гемокорд".

Материалы и методы исследования

Для достижения поставленной цели на базе специализированного клинического родильного дома № 5 г. Харькова было обследовано 118 беременных, которые были разделены на основную и контрольную группы. Основную группу составили 88 беременных с СЗРП, 30 женщин с физиологическим течением беременности составили контрольную группу.

Степень тяжести и форму СЗРП определяли антенатально путем определения фетометрических показателей на ультразвуковом аппарате Aloka 1100 Flexus (Япония), доплерометрию осуществляли на аппарате Medison (Корея) в соответствии со скрининговыми программами.

Содержание плацентарных белков - трофобластического бета-хориального гонадотропина (ТБГ), плацентарного альфа-1-микроглобулина (ПАМГ-1) и альфа-2-микроглобулина фертильности (АМГФ-2) определяли иммуноферментным способом. Исследование иммунного статуса включало изучение общего количества Т-лимфоцитов, Т-хелперов, Т-супрессоров,

популяцию В-лимфоцитов и естественных киллеров (ЕК), которые определяли с помощью реакции непрямой поверхностной иммуофлюоресценции (Сорбент-ЛТД, Москва). Иммунорегуляторный индекс (ИРИ) определяли как соотношение Т-хелперов/Т-супрессоров, определение уровня ЦИК проводили спектрофотометрическим методом. Уровень иммуноглобулинов основных классов G, A, M в сыворотке крови определяли методом простой радиальной иммунодиффузии по Mancini. Концентрацию провоспалительных цитокинов и фактора некроза опухоли (ФНО) определяли с помощью тест системы Biotech Inc (США). Статистическую обработку полученных результатов проводили по критерию Стьюдента-Фишера.

В зависимости от метода лечения СЗРП беременных основной группы разделили на 3 клинические группы. В первую группу вошли 30 беременных с СЗРП, лечение которых проводилось традиционными методами. Вторая группа из 28 беременных с СЗРП, лечение которых проводилось с применением препарата "Гемокорд". Третью клиническую группу составили 30 беременных, комплексное лечение которых включало сочетание традиционной терапии и введения препарата "Гемокорд".

Лечение препаратом "Гемокорд" имело ряд особенностей. Перед его применением определяли группу крови и Rh-принадлежность беременной. Затем подбирали в криобанке препарат соответствующий группе крови и Rh-фактору. "Гемокорд" доставлялся в клинику в контейнерах по 1-2 мл при температуре - 196°C в жидком азоте. Непосредственно перед применением контейнер извлекали из жидкого азота и опускали на водяную баню с температурой + 40°C на 1-2 минуты, после чего препарат готов к применению. "Гемокорд" набирали в стерильный шприц, разводили 50-60 мл 0,9% физиологического раствора с температурой 40°C в специальных стерильных флаконах объемом 100 мл и вводили внутривенно капельно. Перед введением препарата обязательно проводили пробу на биологическую совместимость, вводя до 10 мл препарата и выждав 1-3 минуты. При отсутствии у беременной реакции на введение биологического препарата вводили остаточное количество "Гемокорда". После окончания трансфу-

зии через систему дополнительно вводили 30-50 мл физиологического раствора с целью наиболее полного использования препарата. Время между моментом размораживания и введения препарата не превышало 30 минут - 2 часов.

Полученные результаты и их обсуждение

В результате проведенного обследования было выявлено, что симметричная форма СЗРП наблюдалась у 46 беременных (52,3%), асимметричная - у 42 (47,7%). При этом первая степень тяжести отмечалась у 41 (46,6%) беременных, вторая - у 28 (31,8%), третья - у 19 (21,6%). Симметричная форма чаще выявлялась во втором триместре беременности, асимметричная - в третьем. Исследование плаценты у беременных основной группы показало, что у 51 (57,9%) женщины она располагалась в области передней стенке матки, у 37 (42,1%) - задней. У 54 беременных (61,4%) толщина плаценты была ниже контрольных показателей для данного срока беременности, а у 17 (19,3%) толщина плаценты была более 40мм.

Результаты определения биофизического профиля и кардиотокографии указывали на изменение состояния плода у 86 (97,7%) беременных с СЗРП. Причем тяжесть состояния плода была пропорциональна степени тяжести СЗРП. Такая же зависимость отмечалась между степенью тяжести СЗРП и доплерометрическими показателями, характеризующими нарушения маточно-плацентарного кровообращения.

При изучении содержания плацентарных белков у беременных с СЗРП было выявлено снижение ТБГ на 29,5%, АМГФ-2 - на 23,2%, повышение ПАМГ-1 - в 1,8 раза по сравнению с контрольными показателями.

Иммунологические показатели у беременных с СЗРП демонстрировали угнетение Т-клеточного звена иммунитета, что подтверждалось снижением числа Т-лимфоцитов ($55,1 \pm 1,8\%$), Т-хелперов ($34,6 \pm 1,5\%$), повышением ИРИ ($2,84 \pm 0,02$) по сравнению с контрольной группой ($2,01 \pm 0,03$). Содержание В-лимфоцитов было также снижено ($18,7 \pm 0,03\%$). Обращало на себя внимание снижение IgA ($1,61 \pm 0,1\text{г/л}$), IgM ($1,39 \pm 0,11\text{г/л}$) и IgG ($10,4 \pm 0,5\text{г/л}$). Содержание ЦИК было повышено и составило $3,43 \pm 0,06\text{г/л}$ при контрольных показателях $1,9 \pm 0,03\text{г/л}$.

л. Также отмечалось достоверное увеличение ФНО и провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6) у беременных с СЗРП. Указанные нарушения коррелировали с клинической симптоматикой и выраженностью СЗРП. Следовательно, наличие СЗРП требует проведения лечебных мероприятий, важным направлением которых должна быть коррекция выявленных иммунологических нарушений у данного контингента беременных.

Через 2 недели после проведенного лечения контрольное ультразвуковое исследование выявило наибольшее увеличение массы плода (на $185 \pm 65\text{ г}$) в группе беременных женщин, получавших комплексную терапию. Также в данной группе отмечено достоверное увеличение частоты дыхательных движений и активности плода при определении биофизического профиля плода ($p < 0,05$).

Исследования показали, что у беременных женщин с СЗРП, которым проводилась комплексная терапия, отмечалось своевременное созревание плаценты, тогда как у беременных с синдромом ЗВРП, получавших традиционную терапию, наблюдалось преждевременное созревание плаценты. Допплерометрическое исследование также указывало на эффективность комплексного лечения с использованием препарата "Гемокорд", в то время как при традиционном лечении эффект был кратковременным и состояние плода вновь ухудшалось. Содержание белков фетоплацентарного комплекса приближалось к показателям контрольной группы только после комплексной терапии.

При изучении иммунологических показателей через 2 недели после комплексного лечения выявлено статистически достоверное ($p < 0,05$) повышение общей популяции Т-лимфоцитов (CD3+) до $65,8 \pm 1,6\%$, Т-хелперов (CD4+) до $42,9 \pm 1,4\%$ и Т-супрессоров (CD8+) до $22,9 \pm 0,3\%$. Показатель ИРИ составил $1,9 \pm 0,02$. Наряду с изменениями показателей клеточного иммунитета отмечалась положительная динамика показателей гуморального иммунитета (IgA - $1,85 \pm 0,2\text{г/л}$; IgM - $1,14 \pm 0,02\text{г/л}$ и IgG - $13,3 \pm 0,3\text{г/л}$), снижение ЦИК до $2,1 \pm 0,02\text{г/л}$, нормализация цитокинового профиля и уровня ФНО ($p < 0,05$).

Анализируя исход беременности, было выявлено, что в группе беременных с СЗРП, получавших традиционное лечение, у

8 (26,6%) отмечались преждевременные роды, при лечении "Гемокордом" - у 7 (25%), при комплексной терапии - у 5 (16,6%). Самостоятельно родили 71 (80,7%) беременная основной группы и 30 (100%) - контрольной. В основной группе кесарево сечение соответственно произведено 8 беременным в первой клинической группе (26,6%), 5 (17,9%) - во второй, 4 (13,3%) - в третьей. Таким образом, оперативное родоразрешение наиболее часто наблюдалось в группе беременных с СЗРП, получавших традиционное лечение.

В состоянии по шкале Апгар 5-7 баллов родилось 23 ребенка (76,6%), матери которых получали традиционное лечение, 15 (53,6%) - лечение Гемокордом и 5 (16,7%) - комплексную терапию. Соответственно в удовлетворительном состоянии (8-10 баллов по шкале Апгар) родилось 7 (23,4%) детей первой клинической группы, 13 (46,4%) - второй и 25 (83,3%) - третьей.

Масса новорожденных в первой клинической группе составила $2550 \pm 65,0\text{г}$, во второй - $2750 \pm 95,0\text{г}$, в третьей - $2950 \pm 50\text{г}$, что указывает на высокую эффективность комплексной терапии СЗРП. Необходимо отметить, что наибольшая потеря в весе после рождения, медленное заживление пупочной раны, нарушения адаптации наблюдалось у новорожденных, матери которых получали традиционное лечение СЗРП.

Таким образом, развитие СЗРП приводит к формированию вторичного иммунодефицита, который развивается на фоне несостоятельности первого звена защиты - неспецифического иммунитета. В последующем выраженность клинических проявлений СЗРП обусловлена преобладанием аутоиммунных изменений, которые определяют патогенетические механизмы его формирования, что и является основанием к проведению иммунокоррекции. Проведенное изучение влияния различных способов иммунокоррекции показало, что наиболее эффективным методом лечения СЗРП является введение "Гемокорда", как самостоятельного метода, так и в составе комплексной терапии. Данный метод лечения позволил достичь позитивных изменений в иммунологическом статусе пациенток, что косвенно повлияло на состояние плода. Это дает основание использовать "Гемокорд" у беременных с СЗРП как патогенетически обоснованного метода лечения.

Выводы

1. В патогенезе СЗРП важную роль играет нарушение иммунологического статуса беременной, обусловленное несостоятельностью неспецифического иммунитета, дисбалансом цитокинового профиля.

2. В комплекс лечебных мероприятий при СЗРП рекомендуется включать препарат "Гемокорд", позволяющий быстро и эффективно добиться нормализации иммунного статуса, восстановить уровень плацентарных белков, улучшить доплерометрические показатели в системе мать-плацента-плод.

3. Перспективы дальнейших исследований: изучить влияние препарата "Гемокорд" на гемостазиологические показатели беременных с СЗРП.

Литература

1. Воронин К.В. Акушерские и перинатальные осложнения при задержке внутриутробного развития плода / К.В. Воронин, Т.А. Лоскутова // 36. наук праць Асоц. акуш.-гінек. України. - Київ : Інтермед, 2008. - С.61-64.

2. Грищенко В.И. Иммунотерапия сопровождения с использованием гемопоэтических клеток кордовой крови в лечении больных подострым сальмонеллезом / В.И. Грищенко, В.В. Лазуренко, Д.И. Конько // Проблемы криобиологии. - 2004. - № 1. - С.75-81.

3. Гулевский О.К. Властивості і перспективи використання кордової крові в клінічній практиці / О.К. Гулевський, В.І. Грищенко, А.М. Нікольченко // Укр. журнал гематології та трансфузіології. - 2005. - № 1(5). - С. 5-13.

4. Кожухар Г.В. Інтервальна нормобарична гіпоксітерапія в комплексному лікуванні синдрому затримки внутрішньоутробного розвитку плода / Г.В. Кожухар // 36. наук. праць Асоц. акуш.-гінек. України. - Київ : Інтермед, 2008. - С. 546-549.

5. Макаров О.В. Синдром задержки развития плода, современные подходы к фармакотерапии / О.В. Макаров, П.В. Козлов, Д.П. Насырова // Вестник Рос. ассоц. акушеров-гинекологов. - 2004. - № 6. - С.18-23.

6. Ошуркевич О.Е. Ретроспективний аналіз наслідків вагітностей, які ускладнились синдромом затримки розвитку

ку плоду / О.Є.Ошуркевич, О.О.Ошуркевич-Сахман, Н.Є.Марченко // Зб. наук. праць Асоц. акуш.-гінек. України. - Київ : Інтермед, 2010. - С.742-745.

7. Слюсарь Т.И. Факторы риска возникновения синдрома задержки развития плода у женщин с перинатальными потерями в анамнезе / Т.И.Слюсарь, О.А.Джеломанова, О.Н.Пилипенко // Зб. наук. праць Асоц. акуш.-гінек. України. - Київ : Інтермед, 2010. - С.305-309.

8. Цуцаева А.А. Опыт клинического применения препарата "Гемокорд" / А.А.Цуцаева, В.И.Грищенко, А.Я.Цыганенко // Эксперим. і клініч.мед. - 2005. - № 3. - С.104-107.

9. Laroche V. Cell loss and recovery in umbilical cord blood processing: a comparison of postthaw and postwash samples / V.Laroche, D.McKenna, G.Moroff // Transfusion. - 2005. - № 45. - P.1909-1916.

Резюме

Шарашидзе К.З. *Новые подходы к коррекции задержки роста плода.*

Обследовано 88 беременных с синдромом задержки роста плода, комплексная терапия которого включала "Гемокорд", и 30 клинически здоровых беременных, которые составили контрольную группу. Выявлены изменения в клеточном и гуморальном звеньях иммунитета, цитокиновом статусе. Кримоконсервированная кордовая кровь имеет иммунокорректирующий эффект, который способствует лечению синдрома задержки развития плода.

Ключевые слова: задержка роста плода, иммунокоррекция, "Гемокорд".

Резюме

Шарашидзе К.З. *Нові підходи до корекції затримки росту плода.*

Обстежено 88 вагітних з синдромом затримки розвитку плода, комплексна терапія якої включала "Гемокорд", та 30 клінічно здорових вагітних, які склали контрольну групу. Встановлені зміни в клітинній і гуморальній ланках імунітету, цитокиновому статусі. Кримоконсервована кордова кров має імунотерапевтичний ефект, що сприяє лікуванню синдрому затримки розвитку плода.

Ключові слова: затримка росту плода, імунотерапія, "Гемокорд".

Summary

Sharashidze K.Z. *New aspects of correction of fetal growth retardation.*

88 pregnant women with fetal growth retardation were inspected with complex therapy contained "Hemocord". 30 clinically healthy women have formed control group. The changes in cellular and humoral immunity links, cytokin's status have been established. Cryoconservation cord blood has immunocorrection effect in therapeutу of the fetal growth retardation.

Key words: fetal growth retardation, immunocorrection, "Hemocord".

Рецензент: д.мед.н., проф. В.В.Сіпрок

**АКТУАЛЬНІ
ПРОБЛЕМИ
ЕКОЛОГІЧНОЇ ТА
КЛІНІЧНОЇ
БІОХІМІЇ**