

Иммунокорректирующая терапия в комплексной реабилитации женщин с невынашиванием беременности в I триместре

Л.А.Озолина, Т.Н.Сумеди, А.С.Большакова

Российский государственный медицинский университет им. Н.И.Пирогова,
кафедра акушерства и гинекологии лечебного факультета, Москва
(зав. кафедрой – проф. О.В.Макаров)

Обследованы 80 пациенток с прервавшейся беременностью в I триместре гестации. В 1-й группе (40 женщин) после инструментального удаления плодного яйца проводилась антибактериальная и иммуномодулирующая терапия (свечи с интерфероном 1 000 000 ЕД 2 раза в день 14 дней ректально), а во 2-й группе (40 пациенток) – только антибактериальная терапия. В результате лечения выявлено, что после выскабливания стенок полости матки такие осложнения, как гематометра, обострение хронического метроэндометрита, сальпингоофорита у пациенток 1-й группы встречались значительно реже, чем во 2-й группе. При бактериоскопическом исследовании содержимого влагалища нормоценоз у пациенток 1-й группы определялся достоверно чаще. При бактериологическом исследовании отделяемого цервикального канала патогенные возбудители выявлены лишь у 3 пациенток 1-й группы, что показательно в сравнении со 2-й группой, где рост патогенной микрофлоры отмечен у 9 пациенток.

Ключевые слова: интерферон, невынашивание беременности, послеоперационные воспалительные осложнения, микробиоценоз нижнего отдела генитального тракта

Using of immunocorrecting therapy in comprehensive rehabilitation of women with termination of pregnancy at the first term

L.A.Ozolinya, T.N.Sumedi, A.S.Bolshakova

N.I.Pirogov Russian State Medical University,
Department of Obstetrics and Gynecology of Medical Faculty, Moscow
(Head of the Department – Prof. O.V.Makarov)

Eighty patients suffering from termination of pregnancy in the 1st trimester of gestational process were examined. In the 1st group (40 women) after the instrumental removal of gestational sac there was conducted the antibacterial and immunomodulating therapy (Interferon 1 000 000 ED twice daily for 14 days per rectum), and in the 2nd group (40 patients) – there was conducted only antibacterial therapy. In the results of carried out treatment there was revealed that after the curettage of the cavity of womb such complications as hematometra, aggravation of the chronic metroendometritis, salpingoophoritis in the patients of the 1st group were occurred substantially less frequently than in the 2nd group. In the bacterioscopic testing of the lining sheath normal state of biocenosis in the patients of the 1st group was specified in more percents of the cases. In the bacteriological testing of the secretion of cervical channel pathogenic agents were only in 3 patients of the 1st group, which was significant in comparison with the 2nd group, where the growth of the pathogenic microflora registered in 9 patients.

Key words: interferon, termination of pregnancy, postoperative inflammation complications, microbiocenosis of lower section of the genital circuit

Невынашивание беременности продолжает оставаться одной из актуальных проблем акушерства и гинекологии. На долю прерывания беременности в I триместре

приходится от 10 до 20% всех желанных беременностей. Если принять общее число пренатальных потерь за 100%, то в первые 8–12 нед внутриутробного развития погибает от 45 до 85% зародышей. Невынашивание является полиэтиологичным осложнением беременности. Несмотря на многочисленные исследования в этой области, в 25–57% случаев генез невынашивания остается невыясненным [3]. Многочисленные исследования в этой области демонстрируют эволюционную смену причин преждевременного прерывания беременности. Невынашивание беременности может быть следствием воспалительных заболеваний орга-

Для корреспонденции:

Озолина Людмила Анатольевна, доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета Российского государственного медицинского университета им. Н.И.Пирогова

Адрес: 113152, Москва, Загородное ш., 18а

Телефон: (495) 952-9661

E-mail.: ozolinya@yandex.ru

Статья поступила 09.11.2008 г., принята к печати 24.02.2010 г.

нов дыхания, пищеварения, мочевыделительной системы, а также непосредственно урогенитальной инфекции (УГИ). Характерным для УГИ на современном этапе является увеличение частоты инфекций, протекающих с участием микроорганизмов, входящих в состав нормальной микрофлоры влагалища. В определенных условиях нормальная микрофлора приобретает патогенные свойства. Увеличивается частота бактериального вагиноза (БВ), урогенитального кандидоза, неспецифических вагинитов (НВ). Также возрастает роль смешанной и сочетанной инфекции в структуре УГИ. Чаще УГИ принимает хроническое и бессимптомное течение. УГИ могут быть непосредственной причиной развития тяжелой инфекционной патологии женских половых органов, плода и новорожденного. Клиническое значение БВ, УГК, НК определяется тем, что они могут быть как непосредственной причиной осложнения беременности, так и благоприятным фоном для развития заболеваний, передаваемых половым путем (ЗППП). Гормональные сдвиги во время беременности, изменения иммунологической реактивности могут активировать инфекцию, оказывать неблагоприятное влияние на течение и исход беременности, а также на плод и адаптацию новорожденного ребенка [3].

Актуальность проблемы влияния инфекции на течение беременности в I триместре ее развития объясняется высоким уровнем предшествующей инфекционной заболеваемости беременных, приводящей к развитию различной акушерской патологии.

Установлено, что инфекционные заболевания и нарушения микробиоценоза родовых путей приводят к увеличению частоты воспалительных заболеваний верхнего и нижнего отделов генитального тракта после самопроизвольного прерывания беременности несмотря на проведение профилактической антибактериальной терапии [1, 2, 4]. Наличие у пациенток с невынашиванием беременности смешанной урогенитальной инфекции диктует необходимость комбинированного применения антибиотиков, зубиотиков, противомикотических и иммуномодулирующих препаратов. В случаях хронической, вялотекущей инфекции применяются иммуномодуляторы или адаптогены, повышающие специфическую и неспецифическую защиту организма.

Однако не у всех пациенток с прервавшейся беременностью и нарушениями микробиоценоза в послеоперационном периоде возникают воспалительные осложнения. Это говорит о наличии других механизмов, изменение которых запускает последовательную цепочку реакций, приводящих к возникновению воспалительных осложнений.

Важная роль в развитии данной патологии принадлежит иммунным механизмам на уровне слизистых оболочек нижнего отдела генитального тракта, что является весомым аргументом в пользу включения иммунокорректирующих препаратов в комплекс лечебных мероприятий при данной патологии [5, 6].

Мы использовали отечественный интерферонсодержащий препарат, производимый в соответствии с международными стандартами (GMP) и разработанный собственным исследовательским подразделением – Центром инженерной иммунологии. Препарат является синтетическим аналогом человеческого интерферона, обладает выраженным имму-

номодулирующим, противовирусным и антибактериальным действием. В состав препарата входит также таурин, который обладает антиоксидантным и мембраностабилизирующими свойствами и значительно ускоряет регенерацию поврежденной ткани за счет выраженного эпителизирующего эффекта. Другой вспомогательный компонент – анестезин купирует субъективные местные проявления заболевания (боль, зуд, чувство жжения). Данный препарат хорошо зарекомендовал себя в терапии целого ряда инфекционно-воспалительных заболеваний урогенитального тракта. Высокая эффективность этого препарата подтверждена рядом клинических исследований [7].

В связи с этим целью нашей работы явилось изучение влияния интерферонсодержащего препарата на состояние микробиоценоза нижнего отдела генитального тракта и течение послеоперационного периода у пациенток с самопроизвольным прерыванием беременности в I триместре гестации.

Пациенты и методы

Нами обследованы 80 пациенток с прервавшейся беременностью в I триместре беременности, которые были разделены на 2 группы. В 1-ю группу вошли 40 женщин, которым после инструментального удаления плодного яйца проводилась антибактериальная и иммуномодулирующая терапия (свечи, содержащие интерферон, – 1 000 000 ЕД 2 раза в сутки, ректально, 14 дней), 2-ю группу составили также 40 пациенток, которым после оперативного вмешательства проводилась только антибактериальная терапия.

Все пациентки исследуемых групп прошли полное клинико-лабораторное обследование, включавшее сбор анамнестических данных, объективный осмотр, проведение динамических бактериоскопических, бактериологических, дополнительных методов исследования (УЗИ), а также ПЦР-диагностику возбудителей урогенитальной инфекции. Выявление микоплазменной инфекции осуществляли помимо ПЦР-диагностики культуральным методом, что позволило определить титр возбудителя в клиническом образце, поскольку *Ureaplasma urealyticum* и *Mycoplasma hominis* относятся к условно-патогенным микроорганизмам и их патогенные свойства проявляются только при определенных клинически значимых концентрациях (10^4 – 10^5 КОЕ/мл и 10^3 КОЕ/мл соответственно).

Микробиологические методы исследования включали исследование отделяемого цервикального канала на следующие группы микроорганизмов: аэробы, факультативные анаэробы, облигатные анаэробы, дрожжеподобные грибы. Видовая идентификация условно-патогенных микроорганизмов проводилась по общепринятым методикам [8] в соответствии с номенклатурой Берги (8-е издание) [9]. У всех выделенных культур определяли чувствительность к 10 антибиотикам диско-диффузным методом.

Результаты исследования и их обсуждение

Все пациентки исследуемых групп были сопоставимы по возрасту и данным анамнеза. Средний возраст женщин 1-й группы составил $26,4 \pm 0,6$ года, 2-й группы – $25,9 \pm 0,8$ года.

Нами были проанализированы становление и функционирование репродуктивной системы у больных с невынашиванием беременности. У большинства пациенток менархе наступило в возрасте 12–14 лет (70% в 1-й группе, 90% – во 2-й). У 12 пациенток 1-й группы и 8 пациенток 2-й группы отмечено несвоевременное (раннее или позднее) появление первой менструации. Средний возраст наступления менархе достоверно не отличался у всех обследованных женщин и составил $13,0 \pm 0,2$ года в 1-й группе; $12,2 \pm 0,2$ года – во 2-й группе ($p > 0,05$).

Менструальный цикл у пациенток обеих групп в 80% случаев был регулярным с момента появления ($p > 0,05$). Продолжительность менструального цикла достоверно не отличалась у всех пациенток и составляла в среднем в 1-й группе – $26,4 \pm 0,5$ года, во 2-й группе – $26,8 \pm 0,4$ года ($p > 0,05$).

При анализе детородной функции выявлено, что всего у пациенток 1-й группы было 72 беременности, у женщин 2-й группы – 64 беременности. В среднем на 1 женщину в 1-й группе приходилось 1,8 беременности, во 2-й группе – 1,6 беременности, что не имеет достоверных различий ($p > 0,05$). Данная беременность в обеих группах была первой у 15 (37,5%) женщин.

При изучении исходов предыдущих беременностей отмечено, что в 1-й группе большинство беременностей (53,6%) закончились искусственными абортами, на долю самопроизвольного прерывания беременности в I триместре приходилось 18,5% от общего числа беременностей, родами завершилось 27,9% беременностей.

У пациенток 2-й группы 50% приходилось на долю искусственного прерывания беременности, 20,7% от общего числа беременностей закончились самопроизвольным выкидышем в I триместре беременности, своевременные роды наблюдались в 29,3% случаев. Таким образом, не выявлено достоверных различий между исходами предыдущих беременностей у пациенток обеих исследуемых групп ($p > 0,05$).

Необходимо отметить, что по данным зарубежных авторов [9, 10] в сроках гестации до 7 нед велик процент неучтенных «очень ранних выкидышей», поэтому в данном случае речь идет лишь о диагностированных ультразвуковым исследованием фактах наличия беременности.

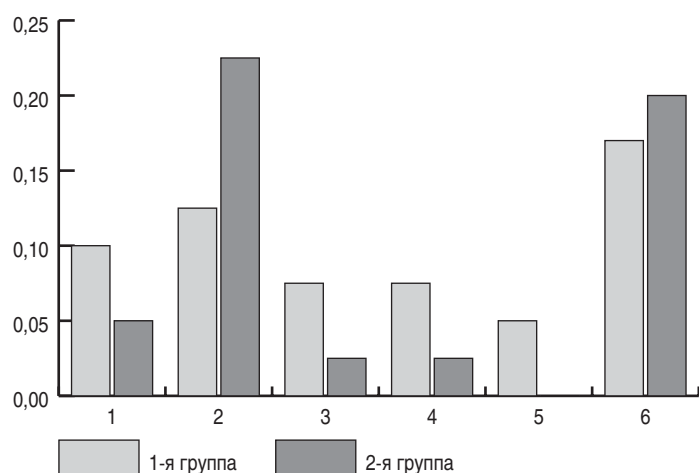


Рис. 1. Данные бактериологического исследования у пациенток изучаемых групп до лечения. 1 – *E. Coli*, 2 – *Staphylococcus aureus*, 3 – *Mobiluncus*, 4 – *Streptococcus gr. B*, 5 – *Klebsiella*, 6 – *Candida albicans*.

Женщины исследуемых групп до наступления данной беременности ранее наблюдались и лечились по поводу различных гинекологических заболеваний.

Частота хронического сальпингоофорита среди больных 1-й и 2-й групп составляла 30% (12 человек) и 32,5% (13 человек) соответственно.

Эктопия шейки матки встречалась приблизительно с одинаковой частотой в обеих группах (35 и 42,5% соответственно).

Острый эндометрит в анамнезе у 10 и 5% пациенток 1-й и 2-й групп возникал после инструментального выскабливания стенок полости матки по поводу самопроизвольного выкидыша или медицинского аборта. Подавляющее большинство женщин с невынашиванием беременности неоднократно лечились по поводу вагинитов различной этиологии (75 и 82,5% соответственно).

Анализ гинекологической заболеваемости, генеративной функции обследованных женщин с невынашиванием беременности показал, что выбранные группы сравнимы по этим показателям.

Средние сроки беременности при поступлении в стационар составляли $9,2 \pm 0,4$ нед и $8,6 \pm 0,5$ нед в 1-й и 2-й группах соответственно ($p > 0,05$).

При бактериоскопическом исследовании содержимого влагалища только у 9 (22,5%) женщин 1-й группы и 12 (30%) пациенток 2-й группы наблюдался нормоценоз. У остальных были выявлены признаки дисбиоза (преобладание кокковой микрофлоры, наличие «ключевых» клеток, *Candida albicans* у 15 (37,5%) и 13 (32,5%) пациенток соответственно), а также признаки кольпита (лейкоцитоз выше 50) у 16 (40%) пациенток 1-й группы и 15 (37,5%) женщин 2-й группы.

При бактериологическом исследовании отделяемого цервикального канала отмечен рост *E. coli* у 4 (10%) и 2 (5%) пациенток изучаемых групп соответственно, *Staphylococcus aureus* – у 5 (12,5%) и 9 (22,5%) женщин соответственно, *Mobiluncus* – в 3 (7,5%) и 1 (2,5%) случае соответственно, *Streptococcus gr. B* – у 3 (7,5%) и 2 (5%) женщин соответственно, *Klebsiella* – у 2 (5%) пациенток 1-й группы, *Candida albicans* – у 7 (17,5%) и 8 (20%) женщин изучаемых групп (рис. 1).

При проведении ПЦР-диагностики возбудителей урогенитальной инфекции (таблица) нами получены следующие результаты: ЦМВ обнаружен у 11 (27,5%) женщин 1-й группы и 8 (20%) женщин 2-й группы, ВПГ 2 типа у 4 (10%) и 7 (17,5%) пациенток соответственно. *Ureaplasma urealyticum* в концентрациях более 10^5 КОЕ/мл выявлена у 15 (37,5%) пациенток 1-й группы и 11 (27,5%) женщин 2-й группы. *Mycoplasma hominis* в концентрациях выше 10^3 КОЕ/мл не выявлена ни у одной из обследуемых пациенток.

Таким образом, нами не выявлено различий в состоянии микробиотоза нижнего отдела генитального тракта среди пациенток изучаемых групп ($p > 0,05$).

Таблица. Спектр микроорганизмов, выявленных у пациенток изучаемых групп

Микроорганизмы	До лечения		После лечения	
	1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа
ЦМВ	11 (27,5%)	8 (20%)	0	8 (20%)
ВПГ 2 типа	4 (10%)	7 (17,5%)	0	7 (17,5%)
<i>U. urealyticum</i>	15 (37,5%)	11 (27,5%)	0	8 (20%)

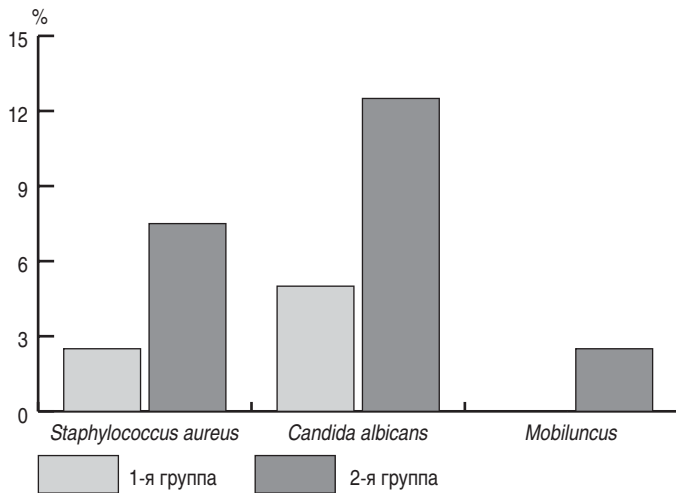


Рис. 2. Данные бактериологического исследования у пациенток изучаемых групп после лечения.

После проведенной терапии по предложенной схеме (1-я группа пациенток – сочетание антибактериальной и иммуномодулирующей терапии; 2-я группа – только антибактериальная терапия) получены следующие данные: процент осложнений после выскабливания полости матки (гематометра, обострение хронического метроэндометрита, сальпингоофорита) у пациенток 1-й группы был значительно ниже, чем во 2-й группе, и составил 7,5% (3 женщины) и 30% (12 женщин) соответственно ($p < 0,05$).

При бактериоскопическом исследовании содержимого влагалища после проведенного лечения нормоценоз выявлен у 35 (87,5%) и 27 (67,5%) пациенток соответственно. В остальных случаях отмечены признаки дисбиоза (кокковая или смешанная микрофлора, «ключевые» клетки или мицелий *Candida albicans*).

При бактериологическом исследовании отделяемого цервикального канала после лечения у пациенток 1-й группы отмечен рост *Staphylococcus aureus* в 1 (2,5%) случае и *Candida albicans* в 2 (5%) случаях, что достоверно ниже ($p < 0,05$), чем во 2-й группе, где у 3 пациенток (7,5%) выявлен рост *Staphylococcus aureus*, у 5 (12,5%) – рост *Candida albicans* и у 1 женщины (2,5%) – *Mobiluncus* (рис. 2).

Что касается вирусной инфекции (ЦМВ и ВПГ 2 типа), то у всех обследуемых 1-й группы после проведенной терапии через месяц наблюдалась элиминация инфекционного агента (см. табл.), в отличие от пациенток 2-й группы, где лечение в отношении этих возбудителей оказалось неэффективным. *Ureaplasma urealyticum* у пациенток 1-й группы определялась в концентрациях, не превышающих предельно допустимые, в отличие от женщин 2-й группы, где в 20%

случаев (8 пациенток) сохранялся высокий титр инфекционного агента (более 10^5 КОЕ/мл).

Таким образом, результаты исследования свидетельствуют о том, что использование интерферонсодержащего препарата в комплексной терапии у пациенток с прервавшейся беременностью позволяет снизить частоту послеоперационных осложнений и способствует нормализации микробиотоза нижнего отдела генитального тракта.

Литература

1. Берлев И.В., Кира Е.Ф. Роль условно-патогенной микрофлоры в развитии невынашивания беременности у женщин с нарушением микробиотоза влагалища // Журн. акуш. и женск. бол. – 2002. – Вып. 1. – Т.51. – С.33–37.
2. Доброхотова Ю.Э., Ясин С.В., Кареева Н.В. Применение суппозитория Генферон у женщин с хроническими воспалительными заболеваниями органов малого таза // АГ-инфо. – 2006. – № 3.
3. Доброхотова Ю.Э. Инфекционные аспекты невынашивания. Уч.-метод. пособие. – М., 2005.
4. Долгушина В.Ф., Телешева Л.Ф., Долгушин И.И. Местный иммунитет половой системы у беременных с генитальной инфекцией // Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол. – 2000. – №2. – С.92–95.
5. Краснопольский В.И., Тареева Т.Г., Малиновская В.В. и др. Система иммунорекции при хронических инфекционно-воспалительных заболеваниях у беременных // Рос. вестн. акуш.-гин. – 2004. – №1. – С.36–38.
6. Краснопольский В.И. и соавт. Лечение недостаточности лютеиновой фазы у женщин с невынашиванием беременности. Уч.-метод. пособие. – М., 2005.
7. Радзинский В.Е., Майскова И.Ю., Димитрова В.И. Комплексный подход к лечению неразвивающейся беременности // Гинекология. – №1. – 2008. – С.42–46.
8. Руководство по клинической лабораторной диагностике / Под ред. В.В. Мельникова. – М.: Медицина. – 1978. – 118с.
9. Краткий определитель бактерий Берги // Пер. с англ. под ред. Д.Ж. Хоунта. – 8-е изд. – М.: Мир. – 1980. – 495с.
10. Coulam C.B., Clark D.A. Controversies in diagnosis and management of recurrent spontaneous abortion // Am. J. Reprod. Immunol. – 1997. – V. 37. – №4. – P.279–282.
11. Coulam C.B., Chapman C., Rinehart J.S. What is a preclinical pregnancy loss? // J. Assist. Reprod. Genet. – 1998. – V.15. – №4. – P.184–187.

Информация об авторах:

Сумеди Татьяна Николаевна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета Российского государственного медицинского университета им. Н.И.Пирогова
Адрес: 113152, Москва, Загородное ш., 18а
Телефон: (495) 952-9661

Большакова Анна Сергеевна, врач-интерн кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета Российского государственного медицинского университета им. Н.И.Пирогова
Адрес: 113152, Москва, Загородное ш., 18а
Телефон: (495) 952-9661