

У.Р. Хамадянов, Д.Ф. Абсаямова
**ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ СОРБЦИОННО-ПРОБИОТИЧЕСКИХ
ТЕХНОЛОГИЙ В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ У ЖЕНЩИН
С УГРОЗОЙ НЕВЫНАШИВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ**

ГОУ ВПО «Баширский государственный медицинский университет» Росздрава, г.Уфа

Обследованы 205 беременных с угрозой прерывания инфекционного генеза в сроках гестации 10-32 недели. Основная группа получала сорбционно-пробиотическую схему в комплексе с общепринятой терапией угрозы прерывания беременности. Сравнительная группа получала только общепринятую терапию. До и после лечения всем беременным проведено развернутое микробиологическое исследование, определение маркеров эндогенной интоксикации, уровня оксида азота в периферической крови. Разработанная схема лечения позволила эффективно восстановить микроценоз влагалища и кишечника, снизить выраженность синдрома эндогенной интоксикации и частоту рецидивов генитальных инфекций. Применение «Полифепана» и эуфлоринов позволило снизить частоту преждевременных родов в 3,77 раза.

Ключевые слова: невынашивание беременности, неспецифический вагинит, бактериальный вагиноз, вагинальный кандидоз, дисбактериоз кишечника, эндогенная интоксикация, молекулы средней массы, оксид азота, преждевременные роды

U.R. Khamad'yanov, D.F. Absalyamova
**THE PROSPECTS OF APPLICATION OF A SORPTIVE-PROBIOTIC
TECHNOLOGY IN THE COMPLEX THERAPY OF THE WOMEN
WITH THREATENING PREMATURE LABOUR**

There were inspected 205 pregnant women with threatening premature labor of infectious genesis at 10-32 weeks gestation. The basic group obtained sorptive-probiotic therapy in the complex conventional scheme of treating patients with threatening premature labor. The comparative group obtained only conventional therapy. Before and after the treatment all the pregnant women were subjected to the expanded microbiological study, the determination of the markers of endogenous intoxication, the level of the nitric oxide in the peripheral blood. The developed scheme of the treatment made it possible to restore the microbiocenosis of vagina and bowels, to reduce the expression of endogenous intoxication and the frequency of the relapses of genital infections. The application of "Polyfepan" and eufloirins made it possible to reduce the frequency of premature labor by 3,77 times.

Key words: miscarriage of pregnancy, nonspecific vaginitis, bacterial vaginosis, vaginal candidiasis, dysbacteriosis of bowels, endogenous intoxication, middle-weight molecules, nitric oxide, premature labor

Преждевременные роды являются одним из самых важных аспектов проблемы охраны здоровья матери и ребенка. В течение последних 20 лет каждые 4-5-е роды происходят преждевременно [5,10]. Инфекции половых путей по-прежнему занимают лидирующее место среди причин прерывания беременности [10,11]. Особенности течения генитальных инфекций у беременных являются: малосимптомное течение, смешанные инфекции, активация условно-патогенной флоры и возникновение системных дисбактериозов [7,9,15]. Воспаление приводит к образованию в организме эндогенных токсинов и возникновению эндогенной интоксикации (ЭИ). Применение экспресс-методов определения маркеров эндогенной интоксикации позволяет контролировать лечение инфекционно-воспалительного процесса [6]. На клеточно-молекулярном уровне важную регуляторную роль в невынашивании беременности играет оксид азота: в течение беременности повышенная продукция в миометрии оксида азота ингибирует сократительную маточную активность; снижение уровня оксида азота ближе к сроку родов или при преждевременных родах способствует эффективным маточным сокращениям [3,8,14].

Материал и методы

Под нашим наблюдением находились 205 беременных с угрозой прерывания беременности инфекционного генеза в сроках гестации от 10 до 32 недель. Были сформированы 2 группы: в I (основную) группу вошли 102 женщины, получавшие комплексную терапию с включением сорбента и эуфлоринов; во II (сравнительную) – 103 беременные, которые получали только общепринятую терапию, направленную на сохранение беременности. III (контрольная) группа была сформирована из 15 беременных, не имеющих клинико-лабораторных признаков генитальных инфекций и угрозы прерывания беременности.

Акушерский анамнез был отягощен самопроизвольными и несостоявшимися выкидышами, медицинскими абортами у 30 (29,41%) первородящих и у 20 (19,61%) повторнородящих основной группы, а также у 20 (19,42%) первородящих и у 26 (25,24%) повторнородящих – сравнительной группы, т.е. у половины обследованных. В том числе у 5 (4,90%) беременных I группы и 8 (7,77%) II группы в анамнезе были преждевременные роды. В обеих группах было 79 (38,54%) случаев фоновых заболеваний шейки матки, из

них только в половине случаев проводилась соответствующая терапия. У 55 (26,83%) женщин основной и сравнительной групп отмечались воспалительные заболевания матки и придатков неспецифической этиологии. У 150 (73,17%) пациенток изучаемых групп до настоящей беременности были случаи генитальных инфекций. При анализе соматической патологии мы выявили высокую частоту железодефицитной анемии I и II степени (в I группе – 43,14% случаев, во II – 56,31%). Заболевания почек и мочевого пузыря встречались в I группе – в 45,1%, во II – в 36,89% случаев. Болезни желудочно-кишечного тракта в анамнезе были в 33,33% случаев в основной группе, в 33,98% - в группе сравнения.

При госпитализации обследуемых женщин I и II групп по поводу угрозы прерывания беременности были выявлены осложнения течения беременности: гестозы (27,5% в I и 22,3% во II группах), фетоплацентарная недостаточность (27,5% и 25,2%), аномалии прикрепления плаценты (8,8% и 4,9%), многоводие (10,8% и 17,5%), внутриутробная гипоксия (45,1% и 47,6%) и гипотрофия плода (12,8% и 3,9%) соответственно по группам.

Все 205 беременных I и II групп страдали нарушениями биоценоза влагалища. Для изучения микробиоценоза влагалища проводилось исследование вагинальных мазков, бактериологическое исследование отделяемого цервикального канала. Для обнаружения параспецифических инфекций были проведены исследования методами полимеразной цепной реакции (ПЦР) и иммуноферментного анализа (ИФА). В результате обследования среди беременных I группы выявлены 34 (33,33%) женщины с неспецифическим вагинитом, 18 (17,65%) - с бактериальным вагинозом, 34 (33,33%) - с вагинальным кандидозом, у 8 (7,84%) беременных бактериальный вагиноз сочетался с вагинальным кандидозом и еще у 8 (7,84%) пациенток выявлена микстинфекция. В сравнительной группе у 34 (33,01%) беременных был диагностирован неспецифический вагинит, у 20 (19,42%) – бактериальный вагиноз, у 30 (29,13%) – вагинальный кандидоз, у 9 (8,74%) – сочетание бактериального вагиноза и вагинального кандидоза и у 10 (9,71%) женщин было сочетание нескольких инфекций.

С целью определения характера дисбиотических нарушений в кишечнике 137 женщинам из 205 был проведен анализ кала на дисбактериоз (ДБ) и условно-патогенную флору. У 18 (13,14%) беременных был нормоценоз кишечника. По классификации Кувае-

вой И.Б. и Ладодо К.С. (1991 г.) ДБ I степени обнаружен у 26 (21,85%) женщин, ДБ II степени у 34 (28,57%), ДБ III степени – у 51 (42,86%) и ДБ IV степени – у 8 (6,72%) беременных [4]. В контрольной группе случаев ДБ кишечника не обнаружено.

Определение уровня молекул средней массы (МСМ) проводилось по методу Малаховой М.Я., олигопептидов (ОП) - по методу Лоури [6,13]. В качестве показателей «нормы» были использованы результаты, полученные у беременных контрольной группы. Определение уровня оксида азота (NO) проводилось по методу Емченко Н.Л. с соавт. до и после лечения [2].

Нами была разработана двухэтапная система лечебно-профилактических мероприятий с включением сорбционно-пробиотической терапии для женщин с угрозой прерывания беременности инфекционного генеза [1,12]. На I этапе применяли медицинский сорбент «Полифепан»: перорально по 1 столовой ложке (размешанной в 100 мл воды до получения суспензии) 2-3 раза в день за 1-1,5 часа до или после приема пищи и лекарственных средств, в течение 7-8 дней. Энтеросорбция дополняла базисную системную и местную антибактериальную терапию в зависимости от нозологической формы генитальных инфекций. На II этапе проводилось одновременное восстановление микробиоценозов кишечника и влагалища: за 30 мин до еды утром и в обед «Эуфлорин-Л» по 1 столовой ложке, вечером «Эуфлорин-В» - 1 столовая ложка в течение 14 дней при I-II степенях ДБ кишечника, 21 день при III и IV степенях ДБ кишечника. Для коррекции влагалищного биотопа использовали местно тампоны с подогретым «Эуфлорином-Л» на 2-3 часа в течение 7-8 дней. После проведения двух этапов терапии проводили контрольные исследования.

Результаты и обсуждение

Исследования МСМ и ОП у беременных основной и сравнительной групп до начала терапии показали достоверно высокий уровень ЭИ по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$) (см. таблицу). Достоверных различий между исходными показателями маркеров ЭИ в основной и сравнительной группах не выявлено ($p > 0,05$).

При исследовании венозной крови на уровень NO мы получили в контрольной группе более высокие показатели по сравнению с небеременными женщинами (20 мкмоль/л в отечественной литературе) [2]. В основной группе у 65 беременных и в сравни-

тельной – у 68 беременных исходная концентрация NO в венозной крови оказалась достоверно ниже значений контрольной группы ($p<0,05$), что, возможно, свидетельствует о патогенетическом значении NO при угрозе прерывания беременности.

После курса терапии генитальных инфекций клиническое выздоровление в основной группе наступило у 98 (96,08%) пациенток, в сравнительной – у 81 (78,64%). Излеченность от вагинального кандидоза составила в основной группе 91,18%, в сравнительной – 80%; от бактериального вагиноза соответственно 94,44% и 85%, от неспецифического вагинита – 97,06% и 80%, от ассоциации бактериального вагиноза и вагинального кандидоза – 100% и 66,67%, от смешанных инфекций – 100% и 70%.

Анализ ближайших результатов терапии показал, что эффективность сорбционной терапии превышает эффективность общепринятой санации генитальных инфекций. При изучении отдаленных результатов выявлено, что разработанный метод санации генитальных инфекций позволяет добиться длительного положительного эффекта. Нормоценоз во влагалищном биотопе сохранился до родов у 90 (88,24%) беременных основной группы и у 60 (58,25%) сравнительной.

Контрольное исследование фекалий было проведено 64 беременным основной группы через 2-3 недели после завершения всего курса лечения, включая эуфлорины (см. рисунок).

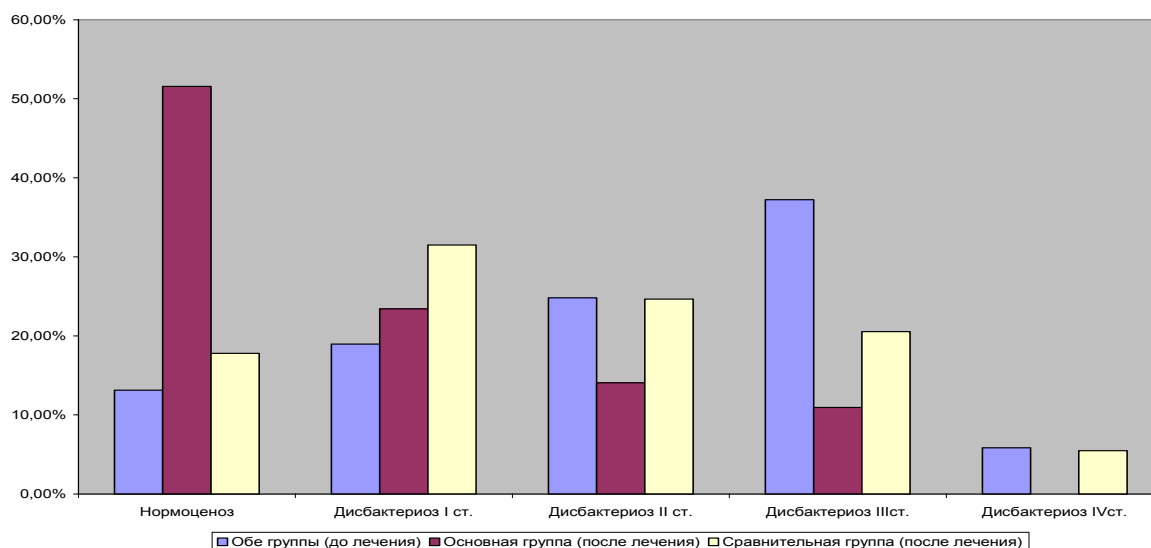


Рис. Состояние микробиоты кишечника у беременных основной и сравнительной групп до и после лечения.

После лечения уровень маркеров ЭИ у беременных основной группы достоверно снизился ($p<0,05$), приближаясь к значениям у беременных контрольной группы. Во II группе также отмечалось некоторое снижение уровней МСМ и ОП, однако эти показатели оказались достоверно выше контроля ($p<0,05$) (см. таблицу).

Контрольное исследование крови на содержание NO проводилось через 10-12 дней после взятия исходных проб. В основной группе концентрация NO снизилась и приблизилась к данным контрольной группы ($p>0,05$). В сравнительной группе концентрация NO после лечения существенно не отличалась от исходного уровня ($p>0,05$). Следовательно, повышение уровня данного свободного радикала в основной группе, по-видимому, указывает на эффективность лечения и сохранение покоя маточной мускулатуры.

Повторная госпитализация по поводу угрозы прерывания беременности в основной группе проводилась в 11 (10,78%) случаях, в сравнительной – в 35 (33,98%). В I группе преждевременные роды произошли у 5 (4,90%), срочные – у 97 (95,10%) женщин, во II группе соответственно у 19 (18,45%) и у 84 (81,55%), то есть частота преждевременных родов в основной группе была ниже в 3,77 раза. Анализ характера околоплодных вод показал, что в I группе мутные воды были в 23 (22,55%) случаях, меконияльные – в 6 (5,88%), в группе сравнения соответственно в 32 (31,07%) и 10 (9,71%) случаях. Многоводие диагностировано у 17 (16,67%) женщин I группы и у 26 (25,24%) – II. По-видимому, сравнительно более высокая частота многоводия у женщин сравнительной группы указывает на внутриутробное инфицирование.

Таблица
Уровень молекул средней массы, олигопептидов и оксида азота
в крови беременных основной и сравнительной групп
до и после лечения

Показатели	Основная группа (n=102)	Сравнительная группа (n=103)	Контрольная группа (n=15)
Уровень МСМ в плазме крови до лечения после лечения, у.е.	13,947±0,240** 10,263±0,172*	14,256±0,301** 12,591±0,257**	10,206±0,223
Уровень МСМ в эритроцитах до лечения после лечения, у.е.	28,322±0,237** 24,130±0,192*	28,423±0,469** 25,455±0,312**	23,804±0,326
Уровень ОП в плазме крови до лечения после лечения, г/л	0,736±0,017** 0,578±0,016*	0,741±0,017** 0,697±0,015**	0,618±0,030
Уровень ОП в эритроцитах до лечения после лечения, г/л	0,804±0,013** 0,629±0,014**	0,799±0,013** 0,716±0,011*	0,691±0,007
Уровень NO до лечения после лечения, мкмоль/л	28,59±1,28** 32,77±0,73*	28,10±1,09** 26,81±0,87**	34,03±1,51

* - Достоверных различий с контрольной группой нет ($p > 0,05$).

** - Различия с контрольной группой достоверны ($p < 0,05$).

Первичная слабость родовой деятельности имела место у 5 (4,90%) пациенток основной группы, вторичная – у 1 (0,98%) и еще у 1 (0,98%) была слабость потуг. В группе сравнения первичная слабость развилась в 8 (7,77%) случаях, вторичная – в 1 (0,97%) случае.

В основной группе роды в сроки беременности от 37 до 41 недели завершились через естественные родовые пути у 79 (77,45%) рожениц. В раннем послеродовом периоде по показаниям проводились такие операции, как ручное отделение и выделение последа, ручное обследование полости матки у 3 (3,79%) женщин. В группе сравнения роды на доношенных сроках через естественные родовые пути произошли у 56 (54,37%) пациенток. Ручные вхождения в полость матки проводились 6 (8,96%) женщинам, то есть в 2,4 раза чаще, чем в основной группе.

Путем кесарева сечения в основной группе была родоразрешена 21 (21%) беременная, в сравнительной группе – 36 (35%) пациенток. Расширение объема операции (до ампутации матки) во II группе было произведено в 2 случаях. Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты осложнила течение родов у 6 (5,83%) рожениц этой группы. В основной группе данного осложне-

ния не наблюдалось, и не было ни одного случая ампутации матки.

В основной группе живыми родились 102 ребенка, в сравнительной – 100. Ранний неонатальный период протекал без осложнений у 53 (51,96%) новорожденных I группы и у 30 (29,13%) – II. Оценка состояния новорожденных по шкале Апгар в основной группе составила на 1-й минуте $6,37 \pm 0,09$ балла, на 5-й – $7,18 \pm 0,08$ балла, в сравнительной группе соответственно $5,90 \pm 0,13$ и $6,68 \pm 0,12$ балла (различия достоверны – $p < 0,01$). Перинатальные потери отмечены в 3 случаях в группе сравнения, в основной группе отсутствовали. В I группе средняя масса новорожденных составила $3294,9 \pm 44,2$ г, средний рост – $52,0 \pm 0,3$ см. Во II группе те же показатели $2998,9 \pm 70,3$ г ($p < 0,01$) и $49,7 \pm 0,5$ см ($p < 0,01$). Гипоксическо-ишемические поражения центральной нервной системы выявлены в 21 (20,59%) случае в основной группе и в 47 (45,63%) – в группе сравнения. Пневмонии и респираторный дистресс-синдром диагностированы в I группе в 5 (4,90%) и в 4 (3,92%) случаях соответственно, во II – в 24 (23,30%) и в 16 (15,53%) случаях. Синдром задержки роста плода подтвержден при рождении в 16 (15,69%) наблюдениях в основной и в 29 (28,16%) – в сравнительной группах.

Независимо от срока и метода родоразрешения послеродовый (послеоперационный) период протекал без особенностей у 87 (85,29%) родильниц I группы и у 77 (74,76%) – II. Инфекционно-воспалительные осложнения (лохиометра, гематометра, субинволюция матки) отмечались у 15 (14,71%) родильниц основной группы и у 26 (25,24%) – группы сравнения.

Гистоморфологическое исследование выявило признаки плацентита в 13 (12,75%) случаях в основной группе и в 31 (30,10%) – в сравнительной.

Заключение

Применение сорбционно-пробиотической терапии в комплексном лечении угрозы преждевременных родов инфекционного генеза является эффективным лечебно-профилактическим мероприятием. Разработанная нами сорбционно-пробиотическая схема оказывает выраженное положительное влияние на кишечный и влагалищный микробиоценоз по сравнению с изолированной санацией половых путей, что способствует более быстрому снижению уровня эндогенной интоксикации. Высокая эффективность проведенной терапии проявляется и в сохранении физиологического

уровня оксида азота, уменьшении необходимости повторных госпитализаций. При анализе отдаленных результатов лечения обнаружено снижение в 3,77 раза частоты преждевременных родов в основной группе по отношению к группе сравнения. Включение в традиционную терапию разработанной схемы приводит к уменьшению частоты таких осложнений, как внутриутробное инфицирование, многоводие, преждевременное и раннее излитие околоплодных вод, аномалии родовой деятельности и практически исключает преждевременную отслойку плаценты. При этом пролонгирование беременности до доношенного срока увеличивается в 1,15 раза,

естественных родов – в 1,19 раза, частота кесарева сечения снижается в 1,67 раза. В основной группе исследуемых также установлено уменьшение рождения числа маловесных детей, более высокие оценки их состояния на первых минутах жизни.

Таким образом, положительные результаты проведенных исследований убеждают в том, что сорбционно-пробиотическая терапия в комплексном лечении невынашивания беременности инфекционного генеза является патогенетически обоснованным и высокоэффективным методом и может быть рекомендована к широкому применению.

Контактная информация

Хамадянов Ульфат Рахмьянович,

Д.м.н., профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии №1 БГМУ

Адрес: 450000, Республика Башкортостан, ул. Ленина, 3, Телефон: 8-(3472)-55-56-35, Факс: 8-(3472)-54-65-30

Абсалямова Дина Фархадовна,

ассистент кафедры акушерства и гинекологии №1 БГМУ,

Адрес: 450000, Республика Башкортостан, ул. Ленина, 3, Телефон: 8-917-340-31-34, e-mail: absdina@yandex.ru

ЛИТЕРАТУРА

1. Беляков Н.А. Альтернативная медицина: Немедикаментозные методы лечения. - СПб., Архангельск: Северо-Западное книжное издательство; 1994. - 463 с.
2. Емченко Н.Л., Цыганенко О.И., Ковалевская Т.В. Универсальный метод определения нитратов в биосредах организма. Клиническая лабораторная диагностика. - 1994. - № 6. - С. 19-20.
3. Зиганшин А.У., Зефирова Т.П., Зайцев А.П. Участие простагландинов и оксид азота в АТФ-индуцируемых сокращениях матки у беременной // Казанский медицинский журнал. - 2003. - № 84 (4). - С. 295-298.
4. Куваева И.Б., Ладодо К.С. Микроэкологические и иммунные нарушения у детей. - М., Медицина, 1991. - 240 с.
5. Кулаков В.И., Сидельникова В.М., Чернуха Е.А. Акушерская тактика ведения преждевременных родов // Медицинская газета. - 2003; 10: 8-9.
6. Малахова М.Я. Метод регистрации эндогенной интоксикации: пособие для врачей. - СПб.: МАПО, 1995. - 33 с.
7. Мальцева Л.И., Зефирова Т.П., Лобова Л.А. и др. Микоплазменная инфекция в акушерской и перинатальной патологии // Казанский медицинский журнал. - 2005; № 86 (2). - С. 131-135.
8. Мурашко Л.Е., Бугрова Е.Н., Ванин А.Ф. и др. Продукция оксида азота и содержание активной формы супероксиддисмутазы в плаценте и пуповине новорожденных при гестозе (исследование методом ЭПР-спектроскопии) // Проблемы беременности. - 2000. № 1. - С. 30-33.
9. Прилепская В.Н. Клиника, диагностики и лечение вульвовагинального кандидоза (клиническая лекция) // Гинекология. - 2001. - №3 (6). - С. 201. -205.
10. Сидельникова В.М. Привычная потеря беременности // М.: Триада-Х, 2002. - 304 с.
11. Стрижаков А.Н., Баев О.Р., Буданов П.В. Система обследования и лечения беременных с нарушениями микроценоза родовых путей, инфекциями, передаваемыми половым путем, и восходящим инфицированием плода // Акушерство и гинекология. - 2003. - № 1. - С. 47-52.
12. Фролькис А.В. Энтеросорбент Полифепан в лечении заболеваний органов пищеварительной системы __ Терапевтический архив. - 1997. - № 69(2). С. 76-80.
13. Lowry O.N., Rosebrough N.J., Farr A.L. etc. Protein measurement with the Folin reagent. Biol. Chem 1951; 193 (1): 265-275.
14. Maul H., Longo M., Saade G.R., et al. Nitric Oxide and its Role During Pregnancy: From Ovulation to Delivery. Current Pharmaceutical Design, 2003; 9: 359-380.
15. Saling E., Schreiber M., al-Taie T. A simple, efficient and inexpensive program for preventing prematurity. Journal of perinatal medicine, Germany 2001; 29(3): 199-211.