

с тяжелой печеночной недостаточностью, с симптомами энцефалопатии 2-й степени и выше с резистентным асцитом (ЦП класса С по Чайлд-Пью), то есть в случаях максимальной выраженности синдрома эндогенной интоксикации. Серьезный дефицит гликопротеина был выявлен у 10 из 14 больных ЦП класса С, причем у 4 из них уровень ФН был ниже критического – не превышал 100 мкг/мл.

Аналогичные закономерности наблюдались нами у 5 пациентов, обследованных в прекоматозном состоянии, причем 4 больных из этой группы умерли, лишь у одного на фоне интенсивной терапии наступило улучшение состояния. Следовательно, прогрессирование печеночной недостаточности в большинстве случаев сопровождается снижением содержания ФН в плазме крови, а критическое падение концентрации гликопротеина менее 100 мкг/мл является прогностически крайне неблагоприятным признаком.

Таким образом, при ХГ и ЦП наблюдается снижение как концентрации, так и функциональной активности плазменного ФН, в наибольшей степени выраженное у больных ЦП. Показана связь нарушений ФН с выраженностью синдрома эндогенной интоксикации. Установлена обратная корреляционная зависимость ФН с концентрациями ЦИК и антител к грамотрицательным микроорганизмам кишечного биоценоза – АЭА, что отражает его повышенное потребление как опсонина при ХГ и ЦП. Резкое снижение концентрации ФН, наблюдаемое у больных ЦП класса С по Чайлд-Пью с выраженными проявлениями печеночной энцефалопатии, является крайне неблагоприятным прогностическим признаком, свидетельствующим о возможной блокаде РЭС и высокой вероятности летального исхода. Определение плазменного ФН может быть использовано в клинической практике в качестве чувствительного маркера синдрома эндогенной интоксикации при ХГ и ЦП.

ЛИТЕРАТУРА

1. Васильев С. А., Ефремов Е. Е., Савенко Т. А. и др. Циркулирующие комплексы плазменного фибронектина фибронектин-фибрин при некоторых заболеваниях человека // Тер. арх. – 1994. – Т. 66. – № 2. – С. 63–66.
2. Васильева Е. В., Мазнева Л. Т., Голованова О. Е. и др. Фибронектин в норме и при патологии // Тер. арх. – Т. 63. – 1991. – № 12. – С. 130–134.
3. Левитан Б. Н., Астахин А. В. Диагностическое и прогностическое значение плазменного фибронектина при хронических диффузных заболеваниях печени // Рос. гастроэнтерол. журн. – 1999. – № 3. – С. 5–10.

4. Attallah A. M., Zahran F., Ismail H. et al. Immunochemical identification and detection of serum fibronectin in liver fibrosis patients with chronic hepatitis C // J. Immunoass. Immunochem. – 2007. – V. 28. – № 4. – P. 331–342.

5. Brown S. E., Haward C. R. Hepatitis B surface antigen containing immune complexes occur in seronegative Hepatocellular carcinomas patients // Clin. Exp. Immunol. – 1984. – V. 55. – P. 355–435.

6. Clemmensen I. Fibronectin and its role in connective tissue diseases // Europ. Journ. Clin. Invest. – 2008. – V. 11. – № 3. – P. 145–146.

7. Gabrielli G. B., Casaril M., Bonazzi L. et al. Plasma fibronectin in liver cirrhosis and its diagnostic value // Clin Chim Acta. – 1986. – V. 160. – № 3. – P. 289–296.

8. Golubović M., Majkić-Singh N., Marković S. e.a. Diagnostic importance of fibronectin in chronic liver diseases // Med. Pregl. – 1999. – V. 52. – № 1–2. – P. 35–38.

9. Grieco A., Matera A., Di Rocco P. et al. Plasma levels of fibronectin in patients with chronic viral and alcoholic liver disease // Hepato-gastroenterology. – 1998. – Vol. 45. – № 23. – P. 1731–1736.

10. Jirillo E., Caccavo D., Magrone T. et al. The role of the liver in the response to LPS: experimental and clinical findings // J. of Endotoxin Research. – 2002. – V. 8. – № 5. – P. 319–327.

11. Man S. F. P., Xing L., Connett J.E. e.a. Circulating fibronectin to C-reactive protein ratio and mortality: a biomarker in COPD? // Eur. Respir. J. – 2008. – V. 32. – P. 1451–1457.

12. Matuskova J., Chauhan A. K., Cambien B. et al. Decreased Plasma Fibronectin Leads to Delayed Thrombus Growth in Injured Arterioles // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2006. – V. 26. – P. 1391–1396.

13. Mosher D. F. Plasma Fibronectin Concentration: A Risk Factor for Arterial Thrombosis? // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2006. – V. 26. – P. 1193–1195.

14. Mosher D. F. Fibronectin and liver disease // Hepatology. – 2006. – V. 6. – № 6. – P. 1419–1421.

15. Radu D., Dumitrescu D., Parau H. e. a. Circulating immune complexes in chronic hepatitis as related to the presence of HBsAg // Med. Intern. – 1984. – V. 22. – P. 61–65.

16. Roeb E. Fibronectin-a key substance in pathogenesis of liver cirrhosis // Leber Magen Darm. – 1993. – V. 23. – № 6. – P. 239–242.

17. Shevtsova A., Koval E., Ivanov A. e. a. Dynamics of fibronectin fragmentation in patients with myocardial infarction: diagnostical and prognostical value // Ann. Univers. Mariae Curie. – 2006. – V. 19. – № 2. – P. 187–190.

18. Weisel J. W. Fibronectin comes to the fore in thrombus growth // Blood. – 2006. – V. 107. – № 9. – P. 3419–3420.

Поступила 29.05.2009

Л. В. МАЙСУРАДЗЕ, Л. В. ЦАЛЛАГОВА, М. З. ШОГЕНОВА

ПРИНЦИПЫ ИММУНОКОРРИГИРУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ У БЕРЕМЕННЫХ С БАКТЕРИАЛЬНЫМ ВАГИНОЗОМ

Кафедра акушерства и гинекологии

ГОУ ВПО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия Росздрава»,
362025, РСО – Алания, г. Владикавказ, ул. Кирова, 56. E-mail: irv.din81@mail.ru

В результате проведенных исследований получены данные о частоте бактериального вагиноза у беременных, проживающих в условиях загрязнения окружающей среды, металлополлютантами. Применение иммуномодулирующего препарата «кипферон» способствует более эффективному лечению дисбиоза влагалища.

Ключевые слова: металлополлютанты, бактериальный вагиноз, кипферон, иммунитет.

THE PRINCIPLES OF IMMUNOMODELING THERAPY
OF PREGNANT WITH BACTERIAL VAGINOSIS

*The Chair of obstetrics and gynecology of North Ossetia State of Medical Academy,
362025, RSO–Alaniya, Vladykavkaz, Kirov st., 56. E-mail: irv.din81@mail.ru*

As a result of the carried spent researches the data on frequency bacterial vaginosis at pregnant, living in conditions of environmental contamination metallopollutants are received. Application of a immune preparation "Kipferon" promotes more effective treatment of disbiosis of a vagina.

Key words: metallopollutants, bacterial vaginosis, kipferon, immunity.

Инфекционно-воспалительные заболевания и осложнения в акушерской практике по-прежнему продолжают оставаться одной из актуальных проблем современного здравоохранения. Среди причин, приводящих к развитию воспалительных осложнений во время беременности, в родах и послеродовом периоде, а также инфицированию плода и новорожденного, важную роль играют дисбиотические заболевания влагалища [1, 3].

Изменение качественного и количественного состава влагалищной флоры женщин под воздействием неблагоприятных экзогенных факторов приводит к развитию вагинального дисбактериоза и характеризуется резким снижением или полным отсутствием лактофлоры. Особую опасность нарушения микрофлоры родовых путей представляют для беременных женщин, т. к. могут явиться причиной преждевременных родов, прерывания беременности, внутриутробного инфицирования плода и послеродовых осложнений у матери. Формируется порочный круг, при котором загрязнения окружающей среды усугубляют течение беременности и родов, а это, в свою очередь, приводит к рождению ослабленного поколения детей [7, 8].

Широкое использование новых антибактериальных препаратов не только не решает данную проблему, но в ряде случаев усугубляет ее, вызывая нарушения общего и местного иммунитета, подавляя сапрофитную флору, формируя антибиотико-резистентные формы микроорганизмов, создавая благоприятные условия для развития инфекции. В этих условиях особый интерес вызывают методы лечения, сочетающие в себе высокую эффективность в отношении наиболее распространенных возбудителей вагинальных инфекций, ограничивающие антибактериальную и иную лекарственную нагрузку на организм и способные восстанавливать нормальный биоценоз влагалища [2, 4, 6].

Целью исследования явилось изучение эффективности комбинированной терапии бактериального вагиноза у беременных, подверженных воздействию металлополлютантов (свинец, кадмий, цинк), с применением препаратов, обладающих антибактериальной и иммуномодулирующей активностью.

Материалы и методы исследования

Под наблюдением находились 200 беременных женщин во II и III триместрах, которые были разделены на 2 группы: I группа (основная) – 100 беременных, проживающих в зоне опасного загрязнения тяжелыми металлами (свинец, кадмий, цинк), и II группа (контрольная) – 100 беременных, являю-

щихся жительницами экологически относительно благоприятных районов.

В процессе работы использовались следующие методы исследования: микроскопия вагинальных мазков, классический микробиологический – культуральный метод, кольпоскопические, цитологические, иммунологические, УЗИ, КТГ, доплерометрия ФПК. Для оценки иммунного статуса исследовалось число циркулирующих лимфоцитов в периферической крови по методу К. А. Лебедева, Р. В. Петрова, Е-лимфоцитов – методом У-РОК, В-лимфоцитов – методом ЕАС-РОКБ, определение хелперных и супрессорных субпопуляций по чувствительности к теofilлину методом Д. В. Стефани, Т. В. Косенковой. Уровни содержания альфа-, гамма-, и сывороточного интерферона определяли по методу С. С. Григорянц и Ф. И. Ершова. Определение основных классов иммуноглобулинов А, М, G проводилось методом радиальной иммунодиффузии по Mancini. Изучение фагоцитарной активности нейтрофилов с подсчетом фагоцитарного числа производили с помощью метода Настенко.

Результаты исследований подвергали статистической обработке, определяли средние величины вариационного ряда, применяли разностный метод с вычислением *t*-критерия по Стьюденту–Фишеру и критерии достоверности различий в результатах исследований (*p*). Для интерпретации получаемых результатов применяли методы визуализации на основе пакета «EXCEL».

Результаты и обсуждение

При анализе возрастной структуры больных с бактериальным вагинозом обращало на себя внимание сравнительно равномерное распределение их по возрасту. При этом средний возраст обследованных составил 22,9 года. У беременных основной группы чаще отмечались жалобы на обильные выделения, зуд, жжение в области наружных мочеполовых органов, утомляемость. Причем одна и та же пациентка, как правило, предъявляла одновременно несколько жалоб. В анамнезе 15,5% пациенток имели хронический аднексит, 11,6% страдали первичным или вторичным бесплодием. Обращала на себя внимание высокая частота невынашивания беременности – 25% обследованных беременных. Проведенный анализ течения беременности выявил, что у жительниц экологически неблагоприятных районов чаще отмечались такие осложнения, как угроза прерывания беременности – 70,4%, поздний гестоз – 57,8%, анемия – 55,6%, инфекции мочевых

Данные эхографического исследования

| Выявленные осложнения | 1-я группа (n=100) | | 2-я группа (n=100) | |
|---|-----------------------|-------|-----------------------|------|
| | Абс. | % | Абс. | % |
| Утолщение плаценты | 39 | 38,75 | 17 | 15,4 |
| Истончение плаценты | 28 | 28,51 | 13 | 12,1 |
| Многоводие | 10 | 9,17 | 4 | 3,0 |
| Маловодие | 8 | 8,42 | 2 | 2,21 |
| Задержка внутриутробного развития плода | 30 | 34,2 | 11 | 10,2 |

путей – 16,7% и хроническая фетоплацентарная недостаточность – 48,4%. По мнению И. С. Сидоровой (2001), длительное воздействие повреждающих факторов (гестоза и инфекционных агентов) способствует чрезмерной активации функции плаценты и напряжению имеющихся компенсаторных механизмов, что реализуется патологическими нарушениями в функциональной системе «мать – плацента – плод». Высокие концентрации эндотоксина приводят к развитию иммунологической толерантности, что на фоне измененной при гестозе реактивности может стать причиной инфекционных осложнений для матери и плода.

При микроскопии вагинальных мазков, окрашенных по Грамму, выявляли особенности, типичные для бактериального вагиноза. В микроскопической картине вагинального мазка беременных контрольной группы на фоне умеренной микробной обсемененности доминировал морфотип лактобацилл, а прочие морфотипы встречались как единичные в поле зрения. В то время как у беременных, подверженных влиянию металлополлютантов, в 100% случаев были выявлены морфотип гарднерелл, положительный аминный тест, изменение pH выше 4, 5, ключевые клетки, что подтверждало диагноз бактериального вагиноза. Помимо состава микрофлоры микроскопический метод дал возможность оценить состояние вагинального эпителия и наличие лейкоцитарной реакции. Лейкоцитарная реакция при бактериальном вагинозе отсутствовала.

Результаты культурального исследования подтвердили полимикробную этиологию бактериального вагиноза, в этиологической структуре которого доминирует роль неспорообразующих анаэробов. Выделено 12 видов строгих анаэробов. При бактериальном вагинозе чаще выделялся *Bacteroides melaninogenicus* и *Bacteroides vulgatus*. Ранговая последовательность спектра строгих анаэробов при бактериальном вагинозе следующая: *Peptostreptococcus anaerobius*, *Bacteroides species*, *Peptococcus anaerobius*, *Peptostreptococcus species*, *Peptococcus prevotii*, *Peptococcus species*, *Bifidobacterium species* и *Fusobacterium nucleatum*. В результате микробиологического исследования выявлено массивное обсеменение вагинального биотопа у женщин 1-й группы (проживающих в зоне опасного загрязнения).

При этом лактобациллы отсутствовали у 89%. Спектр факультативно-анаэробных микроорганизмов был высоким. Чаще других выделялись коагулазоотрицательные стафилококки – 55,5%. Таким образом, полученные результаты позволяют утверждать, что сочетание воздействия неблагоприятных

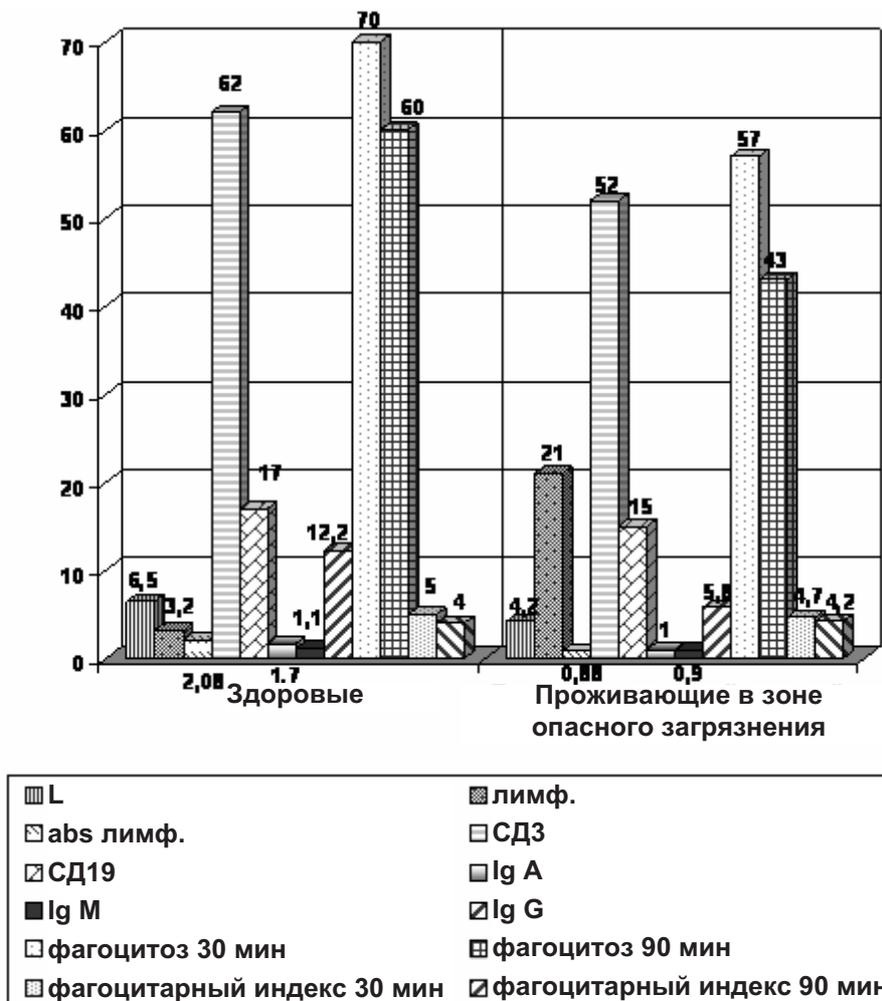
экологических факторов и гормональных изменений, возникающих при беременности, приводит к развитию вагинального дисбактериоза. Нами проведено обследование на кишечный дисбактериоз женщин с бактериальным вагинозом. Оценка состояния микробной флоры кишечника проведена до назначения лечения, при этом у 78% обследуемых женщин установлены изменения качественного и количественного составов микрофлоры кишечника, из которых 67% женщин проживали в зоне опасного загрязнения и 33% женщин – в зоне допустимого загрязнения.

В процессе эхографического исследования у беременных на фоне выявленной инфекции достоверно чаще встречались следующие эхографические признаки: многоводие – 9,17% (3,0% в контрольной группе), маловодие – 8,42% (2,21%), гиперэхогенная взвесь в околоплодных водах – 6,28% (0,54%), задержка внутриутробного развития плода – 34,2% (10,2%).

При проведении ультразвуковой планцетогграфии у женщин с инфекционной патологией гениталий обнаруживались следующие изменения: утолщение плаценты – 38,75%, преждевременное старение плаценты – 54,28%, истончение плаценты – 28,51%, расширение межворсинчатых пространств – 38,51%, расширение субхориального пространства – 28,41% (таблица).

В эксперименте, проведенном *in vitro*, показано, что при воздействии даже малых доз солей тяжелых металлов формируются вторичные иммунодефицитные состояния. Проведенное нами иммунологическое исследование выявило у женщин с бактериальным вагинозом, проживающих в зоне опасного загрязнения солями тяжелых металлов, снижение абсолютного и относительного содержания Т- и В-клеток (Т-лимфоциты – 48,2±2,4%, Т-хелперы – 25,3±1,4%) ($p < 0,05$), а также достоверное снижение показателей альфа-ИФН до 134,4±8,2%, гамма-ИФН – до 44,2±10,2% ($p < 0,05$). В то же время уровень сывороточного интерферона оставался в пределах нормы. Анализ показателей иммуноглобулинов свидетельствовал о снижении уровня Ig A и Ig M. Неспецифические факторы защиты также реагируют на неблагоприятное воздействие антропогенных факторов. Определение показателей фагоцитоза выявило, что у беременных основной группы наблюдается снижение фагоцитарной активности нейтрофилов и фагоцитарного числа (рисунок).

Наши данные подтверждают предположение Т. Б. Касохова, согласно которому наиболее ранним и информативным показателем степени и глубины влияния солей тяжелых металлов (свинец, кадмий, цинк) на состояние иммунного гомеостаза следует считать изменение интерферонового статуса и фагоцитарной



Показатели клеточного и гуморального иммунитета у женщин с бактериальным вагинозом

активности нейтрофилов. Кроме того, в исследованиях Т. Г. Тареевой и соавт. (2000 г.) имеются сведения, указывающие на то, что у беременных с высоким инфекционным индексом отмечается угнетение функциональной активности иммунокомпетентных клеток, а также нарушение регуляторных взаимоотношений в иммунной системе.

Выявленные нарушения иммунного статуса у беременных с бактериальным вагинозом, подверженных воздействию тяжелых металлов, послужили основанием для включения в курс комплексной терапии иммуномодулирующего препарата «кипферон».

Для сравнения эффективности различных вариантов терапии мы разделили основную группу на 2 подгруппы по 50 женщин в каждой:

в I подгруппе лечение проводили 2%-ным вагинальным кремом «далацин». Это антибиотик группы линкозаминов, который обладает выраженной антибактериальной активностью, подавляет синтез белка в микробной клетке. Ни в одном случае при вагинальном применении 2%-ного крема далацин не наблюдалось аллергических или побочных реакций на введение препарата;

во II подгруппе – комплексное лечение 2%-ным вагинальным кремом «далацин» с иммуномодулирующим препаратом «кипферон». Кипферон представляет собой смесь комплексного глобулинового препарата

(60 мг) и человеческого рекомбинантного альфа-2 интерферона (500 000 МЕ). Препарат обладает антибактериальным, противовирусным и иммуномодулирующим свойствами. Применялся в виде вагинальных свечей (по 1x2 раза в день в течение 10 дней).

Кроме того, женщинам обеих групп назначался эубиотик – ацилакт для нормализации биоценоза влагалища (7–10 дней). Изучены факторы иммунного статуса у женщин основной группы после проведенного лечения без применения иммуномодулятора и на фоне приема иммуномодулятора – кипферона. Было выявлено, что у женщин после приема кипферона отмечались достоверное повышение Т-клеток, нормализация В-клеток, повышение фагоцитарной активности, а также увеличение фагоцитарного индекса. Включение кипферона в курс лечения бактериального вагиноза оказало выраженный положительный клинический эффект. Выздоровление и нормализация лабораторных показателей отмечались у 75% пациенток I подгруппы, в то время как у беременных, получавших кипферон, число излеченных составило 95%. Кроме того, уменьшалась длительность лечения. Критериями излечения являлись: 1) отсутствие субъективных жалоб; 2) нормальные выделения по количеству, консистенции, запаху; 3) pH содержимого влагалища < 4,5; 4) отрицательный аминотест; 5) отсутствие ключевых клеток в мазках, окрашенных по Грамму.

Таким образом, установлено, что применение адекватной и комплексной иммунокорректирующей терапии приводит к нормализации показателей иммунного и интерферонового статусов у беременных с бактериальным вагинозом, подверженных воздействию металлополлютантов, что будет в конечном итоге способствовать снижению числа осложнений беременности, родов, послеродового периода и улучшению прогноза для плода и новорожденного.

ЛИТЕРАТУРА

1. Анкирская А. С. Микроэкология влагалища и профилактика акушерской патологии // *Conslum Medicum. Гинекология.* – 1999. – Т. 1. – № 3.
2. Антонова Л. В., Григорян С. С., Бесоева Т. П. и др. Интерфероновый статус у женщин при хроническом воспалении половых органов вирусной, хламидийной и кандидозной этиологии // Тез. докл. «Дисбактериозы и антибиотики». – М., 1996. – С. 3.
3. Берлев И. В., Кира Е. Ф., Белевитина А. А. Роль дисбиотических нарушений влагалища в развитии инфекционно-воспалительных осложнений новорожденных // *Журнал акушерства и женских болезней.* – 2000. – № 4. – С. 58–61.
4. Васильева Л. И., Григорян Н. А., Бигуль О. К., Смирнова И. В., Брагина Л. Е., Волдохина Э. М., Бабенко Т. Н. Влагалищные дисбиозы у беременных из групп риска и методы их коррекции // *Актуальные*

вопросы акушерства, гинекологии и педиатрии. – Ростов-на-Дону. – 2004. – С. 21.

5. Касохов Т. Б., Албегова Д. В., Майсурадзе Л. В. // *Вестник МАНЭБ.* – 2002. – № 2. – С. 52–54.
6. Коршунов В. М., Володин Н. Н., Ефимов Б. А., Саркисов С. Э. и др. Микроэкология влагалища. Коррекция микрофлоры при вагинальных дисбактериозах: Учебное пособие. – М., 1999. – 80 с.
7. Крыжановская И. О., Лебедево Е. Ю., Мартышенко А. Г., Чернавский В. В., Кругликов В. Д. Коррекция дисбиоза влагалища и цервикального канала у беременных группы риска // *Акушерство и гинекология.* – 2005. – № 4. – С. 16–19.
8. Малышева З. В., Соколова И. И., Тютюнник И. Ф. Экология и репродуктивная система женщин // *Гигиена труда.* – 2000. – № 9. – С. 18–21.
9. Петров Р. В., Лебедев К. А. Оценка иммунного статуса человека // *Методические рекомендации.* – М., 1990.
10. Сидорова И. С. Функциональное состояние фетоплацентарной системы у беременных группы высокого риска по ВУИ // *Акушерство и гинекология.* – 2001. – № 4. – С. 15–19.
11. Тареева Т. Г., Федорова М. В., Малиновская В. В., Ткачева И. И. материалы 3-го съезда Российской ассоциации. «Проблемы внутриутробной инфекции плода и новорожденного». – М., 2000. – С. 30–31.

Поступила 21.05.2009

Ж. Л. МАЛАХОВА

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ПОДТВЕРЖДЕНИЕ ПОРАЖЕНИЯ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ ПРИ АНТЕНАТАЛЬНОМ ВОЗДЕЙСТВИИ АЛКОГОЛЯ

*Кафедра детских болезней лечебного факультета
Государственного образовательного учреждения высшего профессионального образования
«Уральская государственная медицинская академия» Росздрава,
Россия, 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, 3. E-mail: usva@usma.ru, тел. 8 (343) 374-07-08*

Данная статья посвящена клинико-экспериментальным сопоставлениям антенатального воздействия алкоголя на центральную нервную систему развивающегося организма ребенка. С этой целью нами проведен эксперимент на крысах стандартного разведения линии Вистар, алкоголизованных в течение месяца до беременности и во время беременности.

У полученного потомства в возрасте одного месяца для светоптоического исследования брали головной мозг. Также проанализирован уровень трансформирующего фактора роста $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$) у животных во время беременности с использованием метода гетерогенного твердофазного иммуноферментного анализа.

Ключевые слова: дети, фетальный алкогольный синдром, факторы роста.

Z. L. MALAKHOVA

EXPERIMENTAL CONFIRMATION OF THE AFFECTION OF THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM WITH ANTENATAL INFLUENCE OF ALCOHOL

*Children's disease department of the medical faculty
State educational institution of higher vocational education «Urals State Medical Academy» of the Roszdrav,
Russia, 620028, Ekaterinburg, ul. Repina, 3. E-mail: usva@usma.ru, tel. 8 (343) 374-07-08*

This article is devoted to clinical-experimental antenatal comparisons effects of alcohol on the central nervous system of the developing child's body. To this end, we conducted an experiment on rats herd breeding Wistar, the rats were drunk alcohol in the month before pregnancy and during pregnancy. We obtained offspring at the age of one month for light optics' study took brain. Also analyzed the level of transforming growth factor $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$) in animals during pregnancy using a heterogeneous solid-phase ELISA analysis.

Key words: children, fetus, alcohol, alcohol effects of fetus, growth factors.