

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОРРЕКЦИИ НАРУШЕНИЙ
МИКРОБНО-ТКАНЕВОГО КОМПЛЕКСА КИШЕЧНИКА И ВЛАГАЛИЩА
В ПЕРИОД ПРЕГНАВИДАРНОЙ ПОДГОТОВКИ У ПАЦИЕНТОК
С ПРИВЫЧНЫМ НЕВЫНАШИВАНИЕМ БЕРЕМЕННОСТИ
И СОПУТСТВУЮЩЕЙ ХРОНИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИЕЙ ЖКТ**

С.А. Карпеев, Ю.С. Карпеева, Е.В. Балукова

С.А. Карпеев – Управление делами президента РФ Федеральное государственное бюджетное учреждение «КДЦ с поликлиникой», заведующий стационаром, врач акушер-гинеколог.

Ю.С. Карпеева – Управление делами президента РФ Федеральное государственное бюджетное учреждение «КДЦ с поликлиникой», врач-гастроэнтеролог, к.м.н.

Е.В. Балукова – Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра внутренних болезней стоматологического факультета (курс гастроэнтерологии), доцент, к.м.н.

С широким распространением гинекологических и соматических заболеваний среди женщин фертильного возраста связывают тот факт, что частота привычного невынашивания беременности (ПНБ) не имеет тенденции к снижению, составляя по данным разных авторов от 2% до 55% [2, 5, 10, 11, 15, 17, 18]. Несмотря на успехи современного акушерства, достигнутые в решении проблемы невынашивания беременности, 15-23% всех зарегистрированных в России беременностей заканчивается самопроизвольным выкидышем [2, 17]. Повторные потери беременности наблюдаются у 2-5% супружеских пар [8].

До 80% от всех самопроизвольных абортов приходится на первый триместр беременности [2, 10, 11, 16, 17, 18].

На сегодняшний день ПНБ рассматривается как мультифакторная проблема, среди причин которой выделяют эндокринные нарушения, хронические персистирующие инфекции, иммунные и тромбофилические нарушения, пороки развития матки [3, 4, 7, 8, 9, 13]. Согласно современным представлениям, в структуре невынашивания беременности доминируют дефекты системы гемостаза (55-63%), 15% составляют эндокринные нарушения, у 7% пациенток причиной потерь беременности являются хромосомные аномалии, у 10-15% - анатомические дефекты, у

6% - идиопатические формы [6]. Активно изучаются аутоиммунные и аллоиммунные причины ПНБ. Аутоиммунные причины связаны с циркуляцией антифосфолипидных антител (АФА) (5-50%), антинуклеарных антител (10%), антиреоеидных антител (37%) и др. К аллоиммунным причинам невынашивания относят нарушение H1_A-презентации на тканях трофобласта/эндометрия, наличие материнских антител к отцовским лейкоцитам, материнских эмбриотоксических антител, антиспермальных антител, повышенную активность клеток-естественных киллеров (1\1К-клеток), T1/T2 дисбаланс и др. [6].

Несмотря на тщательное обследование пациентов, этиология ПНБ остается неустановленной в 50% случаев [17]. Важную роль в генезе ПНБ отводится инфекционному фактору, в частности латентно и хронически протекающим инфекционно-воспалительным процессам в эндометрии. В то же время роль и место общесоматической патологии в развитии ПНБ остаются малоизученными.

Таким образом, ПНБ чаще наблюдается в структуре коморбидной патологии и обусловлено многофакторными процессами, в которых одни факторы могут иметь первостепенное значение, а другие будут являться фоновыми. [1, 12, 14], а роль соматической патологии требует дальнейшего изучения.

Для оценки эффективности коррекции нарушений микробно-тканевого комплекса кишечника (МТКК) и влаглища в период прегравидарной подготовки у пациенток с ПНБ в анамнезе и сопутствующей хронической гепатобилиарной патологией мы наблюдали 45 пациенток. У них были диагностированы хроническая патология ЖКТ и дисбиотические нарушения микробиоты кишечника и влаглища различной степени выраженности при ПНБ.

1-ю группу составили женщины (n=17), которые в составе комплексной терапии (антибактериальные, спазмолитические, секретолитические и ферментные препараты) получали по 2 пакета ЭУБИКОР в количестве 18 грамм в сутки до еды в течение 4 недель.

2-ю группу (группа сравнения) составили пациентки (n=28) с сопутствующей патологией ЖКТ и нарушениями МТКК, которые лечились только антибактериальными, спазмолитическими, секретолитическими и ферментными препаратами.

Все пациентки предъявляли жалобы на дискомфорт и/или боли умеренной интенсивности в правом подреберье, эпигастрии и гипогастрии, периодически возникающую горечь во рту, схваткообразные, распирающие боли внизу живота, сочетающиеся с метеоризмом, переливанием, урчанием в животе и нарушениями частоты и консистенции стула (от диареи до запоров).

Проведенные исследования показали, что положительная динамика субъективных симптомов наблюдалась в обеих изучаемых группах. Однако, частота большинства симптомов после лечения в сравниваемых группах были различными.

Таблица 1. Динамика жалоб у пациенток с ПНБ и сопутствующей патологией ЖКТ на фоне прегравидарной подготовки

Симптомы	Группа I абс. (%) n=17		p<	Группа II абс. (%) n=28		p<
	до лечения	после лечения		до лечения	после лечения	
Боль в правом подреберье	15 (88,3)	2 (11,7)	0,001	25 (89,3)	8 (28,6)	0,001*
d%	-76,6			-60,7		
Боль в эпигастрии	9 (52,9)	4 (23,5)	0,01	14 (50)	10 (35,7)	0,05*
d%	-29,4			-14,3		
Боль в гипогастрии	10 (58,8)	3 (17,6)	0,01	15 (53,6)	8 (28,6)	0,05*
d%	-41,2			-25		
Тошнота	8 (47,0)	1 (5,9)	0,01	13 (46,4)	8 (28,6)	0,05*
d%	-41,1			-17,8		
Горечь во рту	6 (35,3)	0 (0)	0,01	9 (32,1)	3 (10,7)	0,05*
d%	-35,3			-21,4		
Метеоризм	11 (64,7)	2 (11,7)	0,001	18 (64,3)	10 (35,7)	0,05*
d%	-53,0			-28,6		
Запоры	6 (35,3)	1 (5,9)	0,001	10 (35,7)	8(28,6)	**
d%	-29,4			-7,1		
Диарея	7(17,6)	0 (0)	0,05	4 (14,3)	0 (0)	0,05
d%	-17,6			-14,3		
Астенические жалобы	11 (64,7)	4 (23,5)	0,01	17 (60,7)	8(28,6)	0,01
d%	-41,2			-32,1		

* – $P_{1,II} < 0,05$; ** – $P_{1,II} < 0,01$;

Как следует из таблицы 1, лечение пациенток в группе 1 оказалось наиболее высокоэффективным (снижение боли в правом подреберье на 76,6 d%, метеоризма – на 53 d%, болей в гипогастрии- на 41,2 d%, тошноты – на 41,1 d%, запоров – на 29,4 d%, астенических жалоб – на 41,2 d%). В сравнении с группой, не получавшей пребиотический комплекс, достоверно чаще купировался болевой синдром, исчезли тошнота, горечь во рту, метеоризм и запоры. Исчезновение болей наблюдалось в I группе к $4,5 \pm 0,5$ дню, во II группе к $10,2 \pm 0,8$ дню ($P < 0,05$).

Диспептические явления купировались соответственно в I группе к $5,2 \pm 0,7$, во II к $12,2 \pm 0,5$ дню ($P < 0,05$). В таблице 2 представлена динамика клинических показателей у пациенток с ПНБ и сопутствующей патологией ЖКТ на фоне прегравидарной подготовки.

Таблица 2. Динамика клинических показателей у пациенток с ПНБ и сопутствующей патологией ЖКТ на фоне прегравидарной подготовки

Симптомы	Группа I абс. (%) n=17		p<	Группа II абс. (%) n=28		p<
	до лечения	после лечения		до лечения	после лечения	
Болезненность при пальпации в правом подреберье	16 (94,1)	3 (17,6)	0,001	26 (92,8)	8(28,6)	0,001
d%	-76,5			-64,2		
Болезненность при пальпации в эпигастрии	15 (88,3)	2 (11,7)	0,001	25 (89,3)	10 (35,7)	0,001*
d%	-76,6			-53,6		
Болезненность при пальпации в гипогастрии	16 (94,1)	3 (17,6)	0,001	26 (92,8)	8(28,6)	0,001
d%	-76,5			-64,2		
Увеличение печени	3 (17,6)	0 (0)	0,05	4 (14,3)	1 (3,6)	
d%	-17,6			-10,7		
Симптом Кера	11 (64,7)	2 (11,7)	0,001	18 (64,3)	10 (35,7)	0,05*
d%	-53,0			-28,6		
Симптом Ортнера	10 (58,8)	3 (17,6)	0,01	17 (60,7)	8(28,6)	0,01
d%	-41,2			-32,1		

У пациенток, получавших прегравидарную подготовку с применением пребиотического комплекса в сравнении с пациентками, не получавшими пребиотик, также достоверно чаще исчезала болезненность при пальпации в эпигастральной области ($P_{I,II} < 0,05$) и положительный симптом Кера ($P_{I,II} < 0,05$). При объективном осмотре сроки купирования болезненности при пальпации выявлялись в пределах 7–8 дней в I группе и 11–13 дней во второй группе ($P_{I,II} < 0,05$).

Оценка результатов исследования микробных маркеров в крови всех обследуемых пациентов показала существенные изменения в представительстве микробных метаболитов и, следовательно, собственно микробиоценоза в обеих группах до начала лечения. В основном нарушения проявлялись значительным дефицитом бифидобактерий (в 2,6 раза в 1 группе и в 3,3 раза во 2 группе) и лактобактерий (в 3,5 раза в обеих группах), с одновременным увеличением количества и изменением видового соотношения условно-патогенных бактерий, что можно трактовать как дисбиоз II - III степени. В повышенных концентрациях у этих пациенток высевались условно-патогенные *Clostridium difficile*, *Clostridium coccooides* и *Streptococcus* sp. Ведущее место в изменении структуры кишечной микрофлоры принадлежало семейству *Clostridium*, при этом грибы рода *Candida*, *Staphylococcus* и представители рода *Enterobacteriaceae* не внесли существенных изменений в картину дисбиотических изменений.

Таблица 3. Динамика показателей микробиоты кишечника по результатам масс – спектрометрии микробных маркеров у пациенток с ПНБ и сопутствующей патологией ЖКТ на фоне прегравидарной подготовки

Бактериальные штаммы	1-я группа (n=17)		2-я группа (n=28)	
	до лечения (кл/г ×10 ⁵)	после лечения (кл/г ×10 ⁵)	до лечения (кл/г ×10 ⁵)	после лечения (кл/г ×10 ⁵)
<i>Lactobacillasp.</i>	1207,0 ± 422,3	3342,6 ± 629,4*	1240,3 ± 411,7	689,4 ± 339,5
<i>Bifidobacterium</i> sp.	1900,3 ± 372,6	4952,6 ± 447,8*	1551,2 ± 436,4	1217,5 ± 364,3
<i>E. coli</i>	0	0	8,9 ± 2,4	0*
<i>Streptococcus</i> sp.	791,5 ± 117,3	127,7 ± 54,1*	0	112,4 ± 41,2*
<i>Staphylococcus</i> int.	327,5 ± 61,2	54,8 ± 35,4*	303,5 ± 52,4	267,5 ± 45,7
<i>Staphylococcus</i> epid.	126,8 ± 34,8	137,0 ± 38,6	108,2 ± 33,8	114,5 ± 41,8
<i>Streptococcus</i> mut.	248,4 ± 44,6	87,3 ± 31,4*	280,6 ± 56,7	221,0 ± 34,2
<i>Clostridium difficile</i>	512,4 ± 67,2	138,7 ± 29,4*	473,4 ± 77,3	535,6 ± 47,8
<i>Clostridium coccooides</i>	658,5 ± 107,4	57,4 ± 21,7*	571,7 ± 143,7	427,4 ± 117,5
<i>Candida</i>	158,7 ± 37,4	98,7 ± 29,7	110,3 ± 34,8	126,4 ± 31,4

* - разность показателей до лечения и после него достоверна (p<0,05).

Через 4 недели после проведенного комплексного лечения пациенток с применением в первой группе пребиотического комплекса ЭУБИКОР дефицит бифидобактерий и лактобактерий был устранен у 16 из 17 (94,1%) пациенток в первой группе. В контрольной группе на фоне применения антибактериальной терапии ситуация усугубилась в сторону дальнейшего снижения как лакто- так и бифидобактерий. На фоне приема ЭУБИКОР отмечено значительное (в 6 раз) снижение уровня *Staphylococcus* sp., *Staphylococcus int.*, *Streptococcus mut.* и *Clostridium difficile*, чего нельзя отметить в контрольной группе. По некоторым позициям, например в отношении изначально высоких показателей *Clostridium difficile*, отмечалось недовольное повышение выявленных в крови микробных метаболитов. Грибы рода *Candida* в обеих группах определялись в пределах нормальных значений.

Бактериологическое исследование слизи из влагалища показало, что у 33 (73,3%) пациенток наблюдались отклонения от нормального состава микробиоты влагалища. При более глубоком изучении вагинального микробиоценоза установлены неоднородный характер и различная степень выявленных нарушений. Истинный нормоценоз определялся только у одной (2,2%) пациентки. Еще две (4,4%) женщины имели незначительные сдвиги в составе микробиоты влагалища, не затрагивающие основных ее представителей (лактобацилл) и не сопровождающиеся клиническими симптомами патологического процесса, что позволило определить данное состояние как промежуточный тип вагинального биоценоза и отнести его к варианту нормы. У 20 (44,4%) обследованных обнаружен бактериальный вагиноз, характерным признаком которого было исчезновение или резкое снижение количественного содержания лактобацилл в содержимом влагалища и отсутствие симптомов воспалительного процесса. У 48,9% пациенток наблюдались клинические проявления вагинита, которые у 20 (44,4%) женщин были обусловлены грибами рода *Candida*, у 15 (33,3%) - аэробными грамотрицательными условно-патогенными микроорганизмами и стафилококками, а у 10 (22,2%) из них имела место сочетанная форма бактериального вагиноза (БВ) и вагинального кандидоза. Микрофлора влагалища была представлена следующими инфектами: *Lactobacillus*, *Streptococcus*, *Micrococcus*, *Staphylococcus*, *Corynebacterium*, *Bacillus*, *Enterobacteriaceae*, *Gardnerellavaginalis*, *Acinetobacter*, *Moraxella*, *Pseudomonas*.

При микробиологическом исследовании на фоне предгравидарной подготовки отмечалось быстрое восстановление равновесия между комменсалами и условно-патогенными микробами в микропейзаже влагалища. В то же время в группе пациенток, получавших пребиотический комплекс, частота высева лактобацилл существенно увеличивалась; в группе, получавших только антибактериальную терапию преобладало снижение частоты высева условно-патогенной флоры при неизменной частоте высева лактобацилл.

Таблица 4. Динамика частоты высева отдельных представителей микробиоты влагалища у пациенток с ПНБ и сопутствующей патологией ЖКТ на фоне прегравидарной подготовки

Бактериальные штаммы	1-я группа (n=17)		2-я группа (n=28)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Lactobacilla sp.	25,2	88,2**	21,4	28,6
Gardnerella vag.	23,5	0*	17,8	7,1
E. coli	58,8	33,3*	46,4	21,4*
Streptococcus sp.	64,7	41,1*	67,8	25**
Staphylococcus aur.	29,4	17,6*	32,1	10,7*
Corynebacterium sp.	76,4	47*	64,2	35,7**
Enterococcus sp.	52,9	17,6**	50	21,4*
Streptococcus B	33,3	23,5	53,5	17,8**
Klebsiella sp.	47	29,4*	57,1	14,2**
Staphylococcus epid.	41,1	23,5*	35,7	7,1**
Candida	17,6	5,8*	10,7	3,5*

* - разность показателей до лечения и после него достоверна ($p < 0,05$).

** - разность показателей до лечения и после него достоверна ($p < 0,01$).

На фоне восстановления микроэкологии влагалища, у больных при осмотре исчезали гиперемия и отечность вульвы и влагалища, к концу лечения выделения становились светлыми, слизистыми; pH вагинального отделяемого приближалась к норме 4,0-4,5. При осмотре пациенток через 4 недели от начала лечения все женщины отмечали значительное улучшение самочувствия.

Таким образом, включение пребиотического комплекса ЭУБИКОР в схему прегравидарной подготовки у женщин с ПНБ в анамнезе и сопутствующей хронической патологией ЖКТ (функциональное билиарное расстройство сфинктера Одди, желчнокаменная болезнь, жировой гепатоз, неалкогольный стеатогепатит), сочетающейся с дисбиотическими нарушениями микробиоты кишечника и влагалища, приводит к более выраженной положительной динамике клинической картины со стороны патологии органов пищеварения и бактериального вагиноза, нормализации микроэкологии кишечника и влагалища.

Роль коррекции нарушений МТКК и влагалища у женщин с ПНБ приобретает особое значение, ввиду значительного экспансивного потенциала микробиоты ЖКТ при дисбиотических нарушениях и высокой вероятности её транслокации в урогенитальный тракт. Учитывая роль нарушений микроэкологии урогенитального тракта в генезе ПНБ, данный подход к прегравидарной подготовке может быть перспективным в лечении этой категории пациенток.

Список литературы:

1. Аржанова О.Н., Кошелева Н.Г. Этиопатогенез невынашивания беременности. Журн. Акуш. И жен. Бол. 2004. 53(1): 37-41.
2. Доброхотова Ю.Э. Актуальные вопросы невынашивания беременности. М., 2007. – 96 с.
3. Кулаков В.И., Серов В.Н., Гаспаров А.С. Гинекология. М, 2006. С.156.
4. Макацария А.Д., Бицадзе В.О., Баймурадова С.М., Акиньшина С.В. Тромбофилии в акушерско-гинекол. практике // Журн. Рос. общества акуш.-гинеко. 2008. № 1. С. 11 - 18.
5. Подзолкова Н.М., Скворцова М.Ю. Невынашивание беременности. М. 2010. С. 4.
6. Пшеничникова Т.Б., Передеряева Е.Б., Донина Е.В., Гадаева З.К. Место тромбофилии в структуре синдрома потери плода у женщин с метаболическим синдромом. Акушерство, гинекология и репродукция. 2013. № 4 (7). С. 35-43.
7. Радзинский В.Е., Димитрова В.И., Майскова И.Ю. Неразвивающаяся беременность. Руководство. М: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 200 с.
8. Серов В.Н., Прилепская В.Н., Овсянникова Т.В. Гинекологическая эндокринология. М. 2012. С. 279-326.
9. Сидельникова В.М. Привычная потеря беременности. 2-е изд. М.: Триада-Х, 2005. – 303 с.
10. Сидельникова В.М. Невынашивание беременности – современный взгляд на проблему. Российский вестник акушера-гинеколога. 2007. № 2. С. 62-65.
11. Сидельникова В.М., Сухих Г.Т. Невынашивание беременности. Руководство для практикующих врачей. МИА. 2010. – 536 с.
12. Скворцова М.Ю., Подзолкова Н.М. Профилактика репродуктивных потерь и осложнений гестации у пациенток с невынашиванием беременности. Гинекология. 2010. №1 (12). С.46-49.
13. Современные представления о причинах невынашивания беременности. С.И. Ведищев, А.Ю. Прокопов, У.В. Жабина, Э.М. Османов. Вестник ТГУ. 2013. №4 (18). С. 1309-1312 .
14. Социально-гигиенические и медико-биологические факторы риска невынашивания беременности. Формирование и укрепление общественного здоровья в современных условиях: межрегион, сб. Науч. Тр. Липецк. 2006. - С. 30-32.
15. Стрижаков А.Н., Игнатко И.В. Потеря беременности. М., 2007. 224 с.
16. Щербаков А.Ю. Патогенетические особенности невынашивания беременности с исходом в неразвившуюся беременность /А.Ю.Щербаков, Чен Шуи/ Международный медицинский журнал. 2008. № 3. С. 49-51.
17. Allison JL, Schust DJ Recurrent first trimester pregnancy loss: revised definitions and novel causes. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. 2009. Dec;16 (6):446-50.
18. Holly B Ford, Danny J Schust. Recurrent Pregnancy Loss: Etiology, Diagnosis, and Therapy. Rev Obstet Gynecol. 2009 Spring; 2(2): 76–83.