

**ПРОТЕФЛАЗИД В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ОСЛОЖНЕНИЙ БЕРЕМЕННОСТИ У ЖЕНЩИН С
ХЛАМИДИЙНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ
ГЕНЫК Н.И.**

**Ивано-Франковская государственная медицинская академия
Кафедра акушерства и гинекологии**

Введение

В последние годы во всем мире отмечается тенденция к увеличению числа заболеваний, передающихся половым путем с явным преобладанием в струк-туре хламидийной инфекции. Ежегодно в мире регистрируется около 90 млн. больных урогенитальным хламидиозом. Хламидийной инфекцией поражено до 60% женщин и 50% мужчин, страдающих негонококковыми воспалительными заболеваниями мочеполовых органов. Причем, заболеваемость в течение последнего десятилетия в некоторых странах увеличилась в десятки и сотни раз. Если учесть, что хламидиоз протекает субклинически или асимптомно, довольно трудно диагностируется, не так просто излечивается, дает массу серьезных осложнений, следует ожидать, что он постепенно превратится в своеобразную угрозу обществу [1-5].

Проблема хламидийных урогенитальных заболеваний приобретает особое значение в свете охраны здоровья матери и ребенка. Результатом широкого распространения урогенитального хламидиоза стал рост осложнений перинатального периода: невынашивание, недонашивание, плацентарная недостаточность, синдром задержки развития плода и его гипоксия, синдромы дизадаптации у новорожденных. Хламидийная инфекция занимает от 5,3 до 27,4% среди причин антенатальной гибели плода. У половины новорожденных от матерей с хламидиозом выявляются клинические проявления инфекции: у 35-50% - конъюнктивит, у 12 –20% - респираторные симптомы, у 60-70% - генерализованные инфекции (пневмонии, менингоэнцефалиты) [3].

Итак, проблема влияния хламидийной инфекции на перинатальную и акушерскую патологию весьма актуальна. Поэтому продолжаются поиски новых эффективных средств, позволяющих улучшить лечение хламидиоза и снизить частоту акушерских и перинатальных осложнений.

В этой связи заслуживает внимания новый препарат иммуномодулирующего и противовирусного действия растительного происхождения отечественного производства (НПК «Экофарм») – протепфлазид. В состав протепфлазида входят флавоноидные гликозиды, которые содержатся в диких злаках *Deschampsia caespitosa* L. и *Calamagrostis epigeios* L., которые способны блокировать ДНК-полимеразную активность в клетках, инфицированных вирусами. Это приводит к снижению способности или полной блокаде репликации вирусной ДНК и препятствует размножению вирусов. Одновременно, что является особенно ценным, протепфлазид увеличивает продукцию эндогенных альфа- и гамма-интерферонов и, тем самым, восстанавливает активность клеток макрофагального ряда с последующей модуляцией состояния клеточного иммунитета и запуска репаративно-регенераторных процессов. Препарат не имеет кумулирующих свойств, эмбриотоксического, тератогенного, канцерогенного и аллергизирующего эффектов.

Ряд вышеперечисленных особенностей механизмов действия протепфлазида позволили нам включить данный препарат в комплексное лечение осложнений беременности у женщин с хламидийной инфекцией.

Целью настоящей работы было изучение эффективности лечения акушерских осложнений у женщин с хламидийной инфекцией с включением в комплексную терапию препарата – протепфлазид.

Материал и методы исследования

Для решения поставленной цели было проведено комплексное клиничко-лабораторное и функциональное обследование 80 беременных женщин с хламидийной инфекцией и 30 женщин, у которых при лабораторном исследовании не выделен ни один из облигатных возбудителей урогенитальных инфекций. С целью изучения характера влияния разных медикаментозных средств обследованные беременные были разделены на 3 группы.

В 1-ю группу отнесли 50 беременных с хламидийной инфекцией, в лечении которых была использована базовая стандартная терапия, включающая антибиотик эритромицин (суточная доза 2 г., курс лечения 10 дней), а также лечение возникших акушерских осложнений.

Пациентки 2-й группы (30 беременных) получали в комплексном лечении осложнений беременности ровамицин (суточная доза 6 млн. ЕД, курс лечения 10 дней), а также протепфлазид внутрь, нанесенный на чайную ложку сахара: 1-я неделя – по 5 капель 3 раза в сутки; 2-я неделя – по 10 капель 3 раза в сутки; 3-я неделя – по 8 капель 3 раза в сутки.

3-ю (контрольную) группу составили 30 женщин с физиологической беременностью.

Chlamydia trachomatis определяли в мазках из цервикального канала у беременных методом прямой иммунофлюоресценции, а также методом иммуноферментного анализа по типоспецифическим иммуноглобулинам G и A в крови, соскобах с конъюнктивы, слизистой оболочки носа, задней стенки глотки у новорожденных сразу после рождения и на 3–5 сутки методом прямой иммунофлюоресценции.

Уровень половых гормонов в сыворотке крови (эстриола, пролактина, прогестерона, плацентарного лактогена) определяли методом иммуноферментного анализа, используя иммуноферментный набор “Estriol, Veda Lab” (Veda Lab, США), иммуноферментную тест-систему для определения плацентарного лактогена “Пл-ОКО-ТЕСТ” (Россия), набор реагентов “Стероид ИФА-прогестерон” и “ИФА- пролактин” (ЗАО “Алкор Био”, Россия).

Исследование иммунного статуса проводили путем изучения общего количества Т- и В-лимфоцитов способом непрямого варианта иммунофлюоресцентного метода с помощью моноклональных антител к CD3, CD4, CD8, CD19 (Институт экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии им. Р.Кравецкого, Украина); уровней основных классов иммуноглобулинов – методом радиальной иммунодиффузии в агарозном геле по Mancini; концентрацию циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) – путем осаждения их раствором полиэтиленгликоля.

Общеклинические исследования включали в себя определение жалоб пациенток, клинической картины, общеклинических лабораторных исследований, УЗИ- динамики, определения биофизического профиля плода и доплерометрии

Результаты исследований и их обсуждение.

В 1-й и 2-й основных группах в возрасте до 30 лет было 66,7% женщин, первобеременных 14,6%, первородящих 61,2%. В контрольной 72,6% пациенток были моложе 30 лет, первобеременных было 30,7%, первородящих 54,0%.

В анамнезе беременных трех групп не было достоверных различий по частоте перенесенных воспалительных заболеваний гениталий. Однако у пациенток с урогенитальным хламидиозом неразвивающаяся беременность в прошлом встречалась в 3 раза чаще, чем в контрольной группе. Бесплодием страдали 11,1% женщин основных групп и лишь 2,5% контрольной. Кроме того, у пациенток 1-й и 2-й группы в 1,2 раза чаще отмечалось досрочное прерывание беременности в анамнезе. Клинически, как правило, хламидийная инфекция во время беременности протекала латентно и лишь в 12% случаев больные отмечали обильные бели и при осмотре были выявлены гиперемия и отек стенок влагалища и шейки матки.

У каждой 2-й пациентки (51%) с хламидийной инфекцией данная беременность осложнилась угрозой прерывания, а хроническая фетоплацентарная недостаточность обнаружена у 33% беременных с хламидийной инфекцией. В контрольной группе эти осложнения встречались у 16% и 6% соответственно. Гестоз, анемия, пиелонефрит и ОРВИ наблюдались примерно в одинаковом проценте случаев. В контрольной группе вышеперечисленные осложнения не наблюдались.

В мазках воспалительный ответ тканей установлен у 23% женщин. В посевах из цервикального канала в обеих основных группах доминировала условнопатогенная флора – стафилококки, чаще эпидермальный (30%) и грибы рода *Candida* (27%). В контрольной группе в 28% случаев роста микрофлоры на питательных средах не было, а на первом месте были диагностированы эпидермальный стафилококк (17%) и энтерококк (14%).

Анализируя результаты ультразвукового исследования плода, обращали особое внимание на эхографические маркеры внутриутробной инфекции и фетоплацентарной недостаточности. При хламидийной инфекции в 4 раза чаще обнаружено присутствие мекония в околоплодных водах в виде мелкодисперсной эхопозитивной взвеси; в 3 раза чаще – маловодие и преждевременное созревание плаценты; в 1,3 раза чаще – неравномерное утолщение плаценты и в 2,5 раза чаще – внутриутробная задержка роста и развития плода.

Результаты биофизического профиля плода, соответствовавшие 7 баллам и ниже, мы получили у 31,4% беременных с хламидиозом, что свидетельствовало о внутриутробном страдании плода. В контрольной группе эти показатели отмечены лишь у 4% обследованных.

Снижение маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровотока выявлено в 37% случаев у беременных с хламидийной инфекцией. В контрольной группе подобных нарушений не обнаружено.

Проведенные исследования гормонального статуса беременных с хламидийной инфекцией выявили существенные нарушения секреции гормонов фетоплацентарного комплекса, выраженность которых зависела от срока беременности. Уровень плацентарного лактогена в сыворотке крови беременных с хламидиозом во II триместре беременности в 1,21 раза был ниже, чем у женщин с нормальным течением беременности ($p < 0,05$), а в III триместре гестации концентрация плацентарного лактогена у женщин опытных групп была на 36,6 нмоль/л меньше, чем у здоровых беременных ($p < 0,05$). Несоответствие уровня экскреции эстриола сроку беременности при хламидийной инфекции обнаружено

у 72% беременных 1-й группы, в контрольной только у 12,1%. При этом снижение концентрации эстриола выявлено у 43% больных урогенитальным хламидиозом, повышение его содержания отмечено у 29,1% пациенток. В контрольной группе эти показатели составили 7,3% и 4,8% соответственно. Во II триместре отмечается тенденция к снижению концентрации прогестерона в сыворотке крови у беременных с хламидийной инфекцией на 47,3% по сравнению со здоровыми беременными ($p < 0,001$). При увеличении срока беременности у женщин опытных групп отмечалось дальнейшее уменьшение уровня прогестерона в крови и в III триместре гестации данный показатель в основных и контрольной группах соответствовал $139,6 \pm 2,41$ нмоль/л и $150,6 \pm 0,28$ нмоль/л ($p < 0,05$). Такое снижение уровня прогестерона у беременных с хламидиозом позволяет сделать вывод об отсутствии компенсаторных возможностей в системе синтеза гормона под влиянием хронического воспалительного процесса. Полученные данные о содержании пролактина в сыворотке крови беременных опытных групп дают основания утверждать, что во II-III триместрах гестации под влиянием хламидийной инфекции происходит достоверное снижение данного гормона в сравнении со здоровыми беременными: соответственно в 1,4 и 1,2 раза ($p < 0,01$).

Указанные изменения гормонального статуса у беременных с хламидийной инфекцией обусловлены, очевидно, истощением фетоплацентарной системы под влиянием хронического воспалительного процесса.

Нами установлено, что у беременных с урогенитальным хламидиозом отмечаются нарушения как клеточного, так и гуморального звеньев иммунного ответа. Это проявляется уменьшением общего количества Т-лимфоцитов (в 1,35 раза по сравнению с контрольной группой, $p < 0,05$) и В-лимфоцитов (в 1,45 раза, $p < 0,01$). Одновременно в популяционном составе Т-клеток наблюдали некоторый дисбаланс в сторону активации супрессорного компонента на фоне уменьшения количества Т-хелперов (CD4+-клетки), что обуславливает уменьшение иммунорегуляторного индекса почти в два раза.

Хламидийная инфекция приводила к активации гуморального иммунитета, что проявлялось повышенной концентрацией в крови больных беременных женщин IgA, IgG, IgM и титров циркулирующих иммунных комплексов.

При анализе исходов периода гестации установлено, что у 84,3% женщин 1-й группы произошли своевременные роды, у 14% - преждевременные. У 38,6% рожениц роды осложнились преждевременным разрывом плодных оболочек, у каждой 4-й – аномалией родовой деятельности. В контрольной группе эти осложнения не встречались.

Частота кесарева сечения составила 28% в 1-й группе и только 6,7% - во 2-й, показаниями к которым служили рубец на матке, аномалии родовой деятельности, неправильные положения плода, пожилой возраст первородящей в сочетании с отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом, предлежание или преждевременная отслойка плаценты, миопия высокой степени. Такая существенная разница в проценте кесарева сечения имела место за счет высокого уровня у женщин 1-й группы преждевременного разрыва плодных оболочек и аномалий родовой деятельности (26%) с явным преобладанием дискоординации (20%).

Использование в комплексной коррекции осложнений беременности у женщин с хламидийной инфекцией препарата протекфлазид имело выраженный иммуномодулирующий эффект, что проявлялось увеличением общего количества Т-лимфоцитов ($p < 0,01$) и В-лимфоцитов ($p < 0,01$). Одновременно нормализовался популяционный состав Т-клеток, что проявлялось увеличением количества хелперных CD4+-клеток (от $20,16 \pm 1,22\%$ до $38,70 \pm 1,24\%$; $p < 0,01$) на фоне умеренного уменьшения CD8+-клеток (от $26,10 \pm 1,24\%$ до $23,70 \pm 1,12\%$; $p < 0,05$), содержание которых в крови после проведенного курса лечения отвечало такому же у практически здоровых беременных.

При изучении динамики показателей гуморального звена иммунитета в процессе использования в комплексном лечении протекфлазида отмечено изменение уровней основных классов иммуноглобулинов. Это проявлялось уменьшением концентрации Ig A (от $3,19 \pm 1,04$ г/л до $2,91 \pm 0,04$ г/л; $p < 0,05$), Ig G (от $13,36 \pm 1,12$ г/л до $11,51 \pm 0,04$ г/л; $p < 0,01$) и Ig M (от $2,13 \pm 1,01$ г/л до $1,98 \pm 0,02$ г/л; $p < 0,01$). В то время, как препараты базовой терапии существенно на концентрацию ЦИК не влияли, использование протекфлазида имело выраженное угнетающее действие на комплексобразование: уменьшение от $13,28 \pm 1,20$ у.е. до $8,92 \pm 1,02$ у.е. ($p < 0,01$). В конечном результате это ведет к угнетению иммунокомплексного компонента в патогенезе хламидиоза.

С целью изучения влияния протекфлазида на уровень концентрации гормонов фетоплацентарного комплекса определено их содержание после проведенного лечения во II-III триместре гестации. Полученные результаты свидетельствуют о достоверном ($p < 0,01$) усилении синтеза плацентарного лактогена, эстриола, прогестерона и пролактина у беременных 2-й группы, которое приравнивалось к аналогичным показателям у женщин с физиологическим течением гестационного процесса. В противовес этому, у беременных 1-й группы показатели гормонов фетоплацентарного комплекса незначительно и недостоверно изменялись в процессе терапии ($p < 0,05$).

В процессе динамического наблюдения за беременными убедились, что течение беременности и родов у женщин с хламидийной инфекцией, которым в комплексной терапии применяли протекфлазид, было благоприятным по сравнению с беременными, что получали базовую терапию. Присоединение позднего гестоза в данной группе отмечалось лишь в одном случае. Явления угрозы прерывания беременности наблюдались в 9,3% случаев, фетоплацентарная недостаточность - 6,6%. Только в двух беременных 2-й группы наблюдался патологический прелиминарный период, в трех - имел место несвоевременный разрыв плодных оболочек. В родах аномалии родовой деятельности (слабость, дискоординированная родовая деятельность) отмечены только у 4 женщин, случаев преждевременной отслойки плаценты не было. В третьем периоде родов у рожениц 2-й группы осложнений не наблюдалось.

Использование в комплексном лечении хламидиоза у беременных препарата протекфлазид вместе с положительным влиянием на течение беременности существенно уменьшали риск внутриутробной гипоксии плода. Так, у всех беременных биометрические данные плодов отвечали гестационному сроку беременности, то есть явлений задержки внутриутробного развития плода выявлено не было.

По результатам оценки биофизического профиля плода установлено, что у всех обследованных женщин 2-й группы оценка биофизического профиля отвечала удовлетворительному состоянию плода (8-12 баллов).

Заключение

Таким образом, как показали результаты проведенных исследований, урогенитальный хламидиоз у беременных имеет сложный патогенез, в основе которого лежат воспалительный синдром, нарушения гормонального статуса, дисбаланс иммунной системы (неспецифической резистентности, адаптивного иммунного ответа). В то же время хламидийная инфекция имеет неблагоприятное влияние на течение беременности и внутриутробное состояние плода, что требует соответственной медикаментозной коррекции. Использование в комплексной терапии хламидиоза у беременных препарата протекфлазид положительно влияет на динамику патологических сдвигов в генезе заболевания, нормализует течение беременности и развитие плода.

Литература:

- 1.Вдовиченко Ю.П.,Глазков І.С.,Кіяшко Г.П.,Пирля І.Л.,Козодой Г.В. Роль порушень імунної системи у формуванні акушерських та перинатальних ускладнень // Перинатологія та педіатрія.-2000.-№3.-С.14-18.
- 2.Глазков І.С., Шадлун Д.Р., Лисенко Б.М., Козодой Г.В. Особливості перинатальних втрат у жінок з урогенітальною інфекцією // Одеський медичний журнал. – 2000. - №6. – С.52-54.
- 3.ЗарубинаЕ.Н.,Минаев А.И.,Маликов В.Е. Значение хламидийной инфекции в акушерской практике // Клинический вестник.-1996.-№4.-С.16-17.
- 4.Шадлун Д.Р. Сучасні питання антенатальної загибелі плода на сучасному етапі // Науковий вісник Ужгородського ун-ту. Серія "Медицина".-2001.-вип.15.-С.160-162.
- 5.Шадлун Д.Р. Актуальні аспекти інтранатальних втрат на сучасному етапі // Педіатрія, акушерство та гінекологія.-2001.-№4.-С.98-99.

Резюме

Геньк Н.И. Протекфлазид в комплексной терапии осложнений беременности у женщин с хламидийной инфекцией.

Как показали результаты проведенных исследований, урогенитальный хламидиоз у беременных имеет сложный патогенез, в основе которого лежат воспалительный синдром, нарушения гормонального статуса, дисбаланс иммунной системы (неспецифической резистентности, адаптивного иммунного ответа). В то же время хламидийная инфекция имеет неблагоприятное влияние на течение беременности и внутриутробное состояние плода, что требует соответственной медикаментозной коррекции. Использование в комплексной терапии хламидиоза у беременных препарата протекфлазид положительно влияет на динамику патологических сдвигов в генезе заболевания, нормализует течение беременности и развитие плода.

Ключевые слова: беременность, роды, хламидиоз, лечение.

The resume.

Genyk N.I. Proteflazid in complex therapy of complications of pregnancy at women with chlamidian an infection.

As have shown results of the lead researches, urogenital the chlamidiosis at pregnant women has complex patogenesis in which basis lay an inflammatory syndrome, infringements of the hormonal status, dysbalans immune system (nonspecific resistency, the adaptive immune answer). At the same time chlamidian the infection has adverse influence on current of pregnancy and an intra-uterine condition of a fruit that demands respective medicamentous correction. Use in complex therapy of a chlamidiosis at pregnant women of a preparation proteflazid positively influences dynamics of pathological shifts in genesis diseases, normalizes current of pregnancy and development of a fruit. Key words: pregnancy, labor, a chlamidiosis, treatment.