

Гатауллина Разида Халиловна

**ВЛИЯНИЕ ПРЕПАРАТА-ПРОБИОТИКА
БАКТИСПОРИНА НА ДИСБАКТЕРИОЗ
КИШЕЧНИКА У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН**

03.00.07 - микробиология

**Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

Работа выполнена на базе ГУП «Иммунопрепарат» и Башкирского государственного медицинского университета.

Научный руководитель:

доктор медицинских наук,
профессор

З. Г. Габидуллин

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук,
профессор

И. П. Балмасова

кандидат медицинских наук, С.Н.С.

Н.В. Мельников

Ведущее учреждение:

Челябинская государственная
медицинская академия

Защита состоится « 3 » июля 2003 г. в 14⁰⁰ часов на заседании Регионального Диссертационного Совета КМ 002.124.01 при Президиуме АН РБ в Уфимском НИИВС им. И.И. Мечникова, ГУП «Иммунопрепарат» (450014, г. Уфа, ул. Новороссийская, 105)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Уфимского НИИВС им. И. И. Мечникова ГУП «Иммунопрепарат» (450014, г. Уфа, ул. Новороссийская, 105)

Автореферат разослан « 3 » июля 2003 г.

**Ученый секретарь
диссертационного совета
доктор медицинских наук**



К. А. Лукманова

Актуальность проблемы

Одной из приоритетных задач в социальной политике нашего государства является охрана материнства и детства. Национальный план действий в интересах детей, принятый в 1996 году, в состав которого вошел раздел «Безопасное материнство и охрана здоровья **детей**», предусматривает реализацию мероприятий по улучшению здоровья беременных, снижению заболеваемости детей первого года жизни. Эта проблема рассмотрена на Коллегии Министерства здравоохранения Российской Федерации в декабре 1997 года. **Важность** ее решения подтверждается тем, что в структуре причин младенческой смертности на первом месте (43,5%) стоят состояния, возникшие в перинатальном периоде, обусловленные в основном состоянием здоровья матери.

В последние годы наблюдается также и явный рост частоты **инфекционной** патологии **новорожденных**, являющейся одной из причин, как заболеваемости, так и смертности новорожденных [Д. Б. Лаврова, 1997, Г. А. Самсыгина, 1997]. В значительной степени это обусловлено возрастанием **инфицированности** женщин фертильного возраста **возбудителями**, способными стать причиной перинатального инфицирования и инфекции плода [Г. А. Самсыгина, 1997]. Высока роль **инфекционно-воспалительных** заболеваний матери в возникновении гипоксии, задержке роста и развития плода [М. В. Федорова, 1997]. Этиология и **клинико-морфологические** особенности внутриутробного инфицирования плода и новорожденного связаны с микробной **колонизацией** околоплодных вод, плаценты, пуповины плода [А. С. Анкирская, 1989].

Существует взаимосвязь состояния биоценоза кишечника женщины с качеством ее здоровья, течением беременности, родов и послеродового периода, характером **аутофлоры** организма в целом, уровнем противоинфекционного иммунитета в системе «мать - новорожденный». Значительна роль **дисбактериоза** кишечника матери в развитии гнойно-воспалительных заболеваний и перинатальной патологии у ребенка. Состояние микрофлоры кишечника матери является одним из факторов формирования микробиоценоза ребенка и риска развития у него перинатальной патологии [О.А. Глушкова, 2000].

Однако, несмотря на широко проводимое обследование беременных женщин на носительство патогенных **микроорганизмов**, внедрение в медицинскую практику новых лекарственных средств и диагностической техники, число гнойно-воспалительных заболеваний и септических осложнений у родильниц, перинатальная патология у новорожденных остаются на высоком уровне [Ю. Е. Вельтищев, Л. С. Балева, 1997, А. А. Баранов, 1999].

В этом плане представляется важным исследование, посвященное коррекции **дисбактериоза** кишечника беременных женщин и определению влияния проводимой терапии на оздоровление новорожденных.

Цель исследования

Изучить состояние микробиоценоза кишечника беременных женщин с инфекционно-воспалительной патологией и влияние препарата-пробиотика **Бактиспорина** на дисбиоз кишечника у беременных женщин.

Задачи исследования:

1. Изучить состояние микробиоценоза кишечника и влагалища у беременных женщин.
2. Изучить эффективность использования препарата-пробиотика **Бактиспорина** при дисбиозе **кишечника** беременных женщин с инфекционно-воспалительной патологией различной локализации.
3. Оценить эффективность опосредованного влияния применения **Бактиспорина** в комплексном лечении беременных женщин на формирование микробиоценоза кишечника новорожденных и на их состояние здоровья в целом.

Научная новизна

Получены новые **данные** об эпидемиологии дисбактериоза **кишечника** беременных женщин.

Впервые приведено **клинико-микробиологическое обоснование** положительного влияния **Бактиспорина** на микробиоценоз кишечника и влагалища беременных. **Показана** возможность оздоровления **женщин** путем лечения **Бактиспорином** дисбиоза кишечника, сопутствующего **инфекционно-воспалительной** патологии.

Впервые показана роль коррекции дисбактериоза кишечника беременных путем включения в комплексную терапию **Бактиспорина** в состоянии здоровья новорожденных.

Научно-практическая значимость работы

На основании полученных данных об эффективности **Бактиспорина** в лечении дисбиоза кишечника беременных женщин даны **рекомендации** практическому здравоохранению включить препарат **Бактиспорин** в комплекс базисной терапии беременных женщин с инфекционно-воспалительной патологией различной локализации.

Разработаны **показания** к применению **Бактиспорина** и **схема** применения для лечения дисбактериоза кишечника у **беременных женщин** с **инфекционно-воспалительной патологией** различной локализации.

НАУЧНАЯ БИБЛИОТЕКА
им. Н. И. ЛОБАЧЕВСКОГО
КАЗАНСКОГО ГОС. УНИВЕРСИТЕТА

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты исследования внедрены в Верхнеяркеевской ЦРБ, Бакалинской ЦРБ, Дюртюлинской ЦРБ РБ. **Бактиспорин** используется в лечении дисбиотических нарушений при **инфекционно-воспалительной** патологии различной локализации у беременных женщин в поликлиниках и женских консультациях, в терапевтических и акушерских стационарах.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. У всех беременных **женщин** с инфекционно-воспалительной патологией различной **локализации** выявляется **дисбактериоз** кишечника, требующий медикаментозной коррекции.
2. **Использование** при инфекционно-воспалительной патологии разной локализации у женщин препарата-пробиотика **Бактиспорина** позволяет нормализовать или улучшить состояние микрофлоры кишечника и влагалища.
3. Нормализация микрофлоры кишечника у беременных женщин, **путем включения** в комплексную терапию **Бактиспорина** оказывает положительное влияние на состояние здоровья новорожденных.

Апробация

Материалы диссертации доложены и обсуждены на ряде научных форумов: Всероссийской научной конференции «Клинические перспективы в **инфектологии**» (Санкт-Петербург, 2001); международной конференции «**Пробиотические** микроорганизмы - современное состояние вопроса и перспективы использования» (Москва, 2002). Диссертация обсуждена на совместном заседании Ученого Совета ГУП «Иммунопрепарат» и Башкирского государственного медицинского университета.

Работа апробирована на заседании Ученого Совета ГУП «Иммунопрепарат» (протокол № 8 от 16 мая 2003 г.)

Публикации

По теме диссертации опубликовано пять научных работ, из них две - в центральной печати.

Структура диссертации

Диссертация изложена на 125 страницах, иллюстрирована 15 таблицами и 4 рисунками. Она состоит из введения, обзора литературы, раздела собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций. Список литературы содержит 204 источника (145 отечественных и 59 зарубежных).

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В работе использован препарат-пробиотик «**Бактиспорин сухой**», основу которого составили **лиофилизированные живые бактерии антагонистически-активного** штамма сенной палочки *Bacillus subtilis* ЗН. Препарат произведен в ГУП «Иммунопрепарат», г. Уфа. Одна ампула содержит одну дозу ($(1-5) \times 10^9$ КОЕ).

Клинические исследования эффективности препарата в профилактике и лечении **дисбактериоза** кишечника беременных **женщин** с хронической **инфекционно-воспалительной** патологией различной **локализации** проводились на базе родильного отделения и женской консультации Верхнеяркеевской центральной районной больницы республики Башкортостан при содействии кафедры микробиологии Башкирского государственного медицинского университета и государственного унитарного предприятия «Иммунопрепарат».

Клинико-лабораторные исследования беременных женщин проводились до и после применения **Бактиспорина** в их комплексном лечении. Они включали, помимо обязательного обследования беременных **женщин**, исследование микробиоценоза кишечника и противоинфекционного иммунитета (содержание сывороточных иммуноглобулинов **A, M, G**).

Всего обследовано 67 женщин, разделенных на две группы. В первую группу (основную) вошли 36 женщин, получающих дополнительно к базисной терапии препарат **Бактиспорин**. Во вторую (контрольную) группу вошла **31** женщина, получающая только базисную **терапию**. Для определения опосредованной эффективности **Бактиспорина** в предупреждении инфекционных осложнений у новорожденных обследовано 62 ребенка, из них 32 - у женщин основной группы, 30 - контрольной группы.

Динамическое наблюдение за беременными **осуществлялось** в течение всей беременности со дня взятия на исследование, в родах и послеродовом периоде, за новорожденными - в течение раннего **неонатального** периода.

Критериями отбора женщин для наблюдения явились наличие в анамнезе и/или сопутствующая настоящей беременности **экстрагенитальная** патология **инфекционно-воспалительного** характера.

Проведен **анализ** первичной медицинской документации по формам 111-у, 085-у состояния здоровья всех обследуемых женщин. **Оценивались** соматический и **акушерско-гинекологический** анамнез, течение данной беременности. По **форме** 096/у проведен анализ течения родов и послеродового периода. Анализ состояния здоровья новорожденных проводился на основе обработки формы № **097-у**.

Оценка антропометрических данных проводилась с учетом гестационного возраста в соответствии с методическими рекомендациями «Оценка физического развития новорожденных», разработанными Г. М. Дементьевой с соавт. (1984). Диагноз ставился в соответствии с Международной классификацией болезней 10-го (1995) пересмотра.

Всем наблюдаемым женщинам проведен анализ кала на **дисбактериоз** (134 исследования). У новорожденных изучалась микрофлора первой и последующих (4-е и 6-е сутки) порций мекония (114 исследований). Степень выраженности нарушений биоценоза кишечника оценивалась согласно рабочей классификации, предложенной И. Б. Куваевой и К. С. **Ладодо** (1991). С целью определения взаимосвязи нарушений микробиоценоза кишечника и состояния вагинального микробиоценоза был проведен анализ вагинального содержимого на микрофлору (102 исследования).

Иммунологическое обследование проводили всем беременным и их новорожденным (165 исследований). Определяли содержание иммуноглобулинов классов А, М, G в сыворотке крови беременных и в пуповинной крови новорожденных методом радиальной иммунодиффузии в геле по **Манчини** [Mangini G., Carbonaria A. J., Heremas I. F., 1965] с использованием моноспецифических сывороток против **IgG, IgA и IgM**.

Результаты **клинико-лабораторных** исследований обработаны в соответствии с общепринятыми методами медицинской статистики [Ашмарин И. П. и др., 1962; Поляков И. В., Соколов Н. С., 1975]. Различия между группами считали статистически значимыми при $P < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При проведении исследований было установлено, что различные отклонения в состоянии здоровья беременных женщин - экстрагенитальная и генитальная патология, а также их сочетание осложняют течение беременности и родов, повышают риск рождения детей с перинатальной патологией. Большинство беременных относятся к группам высокого и среднего риска рождения детей с перинатальной патологией.

Состояние микробиоценоза кишечника беременных женщин играет большую роль в состоянии их здоровья. Различная степень выраженности **дисбактериоза** определялась у всех 67 (100%) беременных женщин, приблизительно в одинаковой степени у женщин опытной и контрольной групп (рисунок 1).



Рисунок 1. Распределение беременных женщин в группах по степени выраженности дисбактериоза.

Дисбактериоз 1-й степени, связанный с повышением количества кишечной палочки более 10^8 КОЕ/г, диагностировался у 32 (48,0%) женщин. Снижение количества **бифидобактерий** и **лактобактерий** - менее 10^6 КОЭ/г (норма 10^8 - 10^{10} КОЭ/г), наблюдалось у 28 (41,8%) женщин, что соответствовало **дисбактериозу** 2-й степени. У 7 (10,2%) женщин выявлен **дисбактериоз** 3-й степени, характеризующийся значительным снижением количества бифидо- и лактобактерий (до $(10^5 - 10^6)$ КОЭ/г) и возрастанием содержания условно-патогенной микрофлоры (до 10^6 КОЕ/г).

У 35 (52,0%) женщин с **дисбактериозом** 2-й и 3-й степени, наряду с уменьшением уровня бифидо- и лактобактерий и появлением атипичных форм кишечной палочки, возросла доля условно-патогенной микрофлоры. Отмечен рост, как отдельных видов, так и ассоциаций условно-патогенных микроорганизмов. Данные по состоянию микробиоценоза кишечника у беременных представлены в таблице 1.

**Состояние микробиоценоза кишечника у беременных женщин
с инфекционно-воспалительной патологией**

Представитель микрофлоры кишечника и его содержание, КОЕ/г	Число беременных женщин (n=67)	
	абс.	%
Bifidobacterium, 10^9-10^{10}	8	12,0
Bifidobacterium, 10^8-10^7	26	39,0
Bifidobacterium, менее 10^6	33	49,0
Lactobacillus, 10^8-10^{10}	9	13,4
Lactobacillus, 10^6-10^7	40	59,7
Lactobacillus, менее 10^5	18	26,9
E.coli spp, более 10^8-10^{10}	26	38,8
E.colispp., 10^6-10^8 (норма)	19	28,3
E.coli spp., менее 10^6	22	32,9
E.coli лактозопозитивные , менее 10^6	20	29,8
E.coli лактозонегативные , более 10^4	16	23,9
E.coli со слабыми ферментными св-вами	9	13,4
E.coli гемолизирующие	17	25,4
Staphylococcus epiderm., более 10^4 КОЕ/г	9	13,4
Staphylococcus. Aureus, более 10^6 КОЕ/г	3	4,5
Enterococcus гемолизирующие, более 10^6	3	4,5
Enterococcus негемолизирующие, более 10^4	10	14,9
Грибы рода Candida	12	17,9
Клостридии	4	6,0
УПМ в ассоциации (более 3 видов)	6	9,0

Из отдельно доминирующих штаммов выделялись следующие виды: *Staphylococcus epiderm.* - у 9 (13,4%), *Staph. aureus* - у 3 (4,5%), **клостридии** - у 4 (6,0%), **гемолизирующая** кишечная палочка - у 17 (25,4%), грибы рода *Candida* - у 12 (17,9%), кишечные палочки со сниженной ферментативной активностью и **лактозонегативные** - у 25 (37,3%) женщин.

Ассоциации условно-патогенных микроорганизмов с наличием выраженных факторов **патогенности**, встречались у 6 (9,0%) женщин. Наиболее частым было сочетание **гемолизирующей** кишечной палочки с грибами рода *Candida*, энтерококками и (или) стафилококком.

У 51 (76,1%) женщины уменьшение количества **бифидо-** и **лактобактерий** сопровождалось изменением количества кишечной палочки, и (или) увеличением числа атипичных ее форм (кишечная палочка со слабовыраженными **тинкториальными** свойствами).

С целью определения взаимосвязи состояния микробиоценозов кишечника и влагалища было проведено исследование микрофлоры вагинального содержимого. Установлено видовое многообразие **бактерий**, колонизирующих влагалище. У части женщин выявлены дисбиотические нарушения, проявляющиеся в снижении частоты выделения или полном отсутствии **лактобактерий** и повышении частоты выделения условно-патогенных бактерий (таблица 2).

Таблица 2

Микрофлора вагинального содержимого у беременных женщин

Представитель вагинальной микрофлоры	Число беременных женщин (n=67)	
	абс.	%
Лактобактерий, более 10^8 КОЕ/г	51	76,1
Лактобактерий, менее 10^5 КОЕ/г	16	23,9
Бифидобактерии	17	25,4
Клостридии	8	12,0
Бактероиды	15	22,5
Пептострептококки	13	19,4
Энтерококки	14	20,9
Энтеробактерии	16	23,9
Стафилококки	12	17,9
Грибы рода <i>Candida</i>	12	17,9

Выявленный у 16 (23,9%) женщин выраженный дисбиоз вагинального биотопа характеризовался снижением количества или полным отсутствием лактобактерий, наличием высокой концентрации **облигатно-анаэробных** и факультативно-анаэробных условно-патогенных микроорганизмов и диагностировался как бактериальный вагиноз.

Степень выявленных нарушений вагинального микробиоценоза коррелировала со степенью выраженности **дисбактериоза** кишечника. Особенно четкая связь была выявлена между **дисбактериозом кишечника 3-й степени** и выраженностью изменений в микробиоценозе влагалища. У 7 (10,5%) женщин с выявленным дисбактериозом кишечника 3-й степени в 100% случаев в вагинальном содержимом не выявлялись лактобактерий, отмечался рост условно-патогенных **бактерий** в концентрациях более 10^4 КОЕ/г и грибов **рода *Candida***.

Таким образом, у беременных женщин был выявлен **дисбактериоз кишечника** и влагалища различной степени выраженности с возрастанием количества условно-патогенных бактерий. Поэтому было необходимо проведение лечебно-профилактических мероприятий, способных снизить выраженность **дисбиотических** нарушений, что могло в дальнейшем предотвратить осложнения при родах.

С целью лечения дисбактериоза кишечника и влагалища у беременных женщин в основной группе был назначен препарат-пробиотик **Бактиспорин**.

В основной группе **Бактиспорин** назначался 36 женщинам, со сроком беременности 28-30 недель и входил в комплексную терапию имеющейся у них соматической и акушерской патологии. Прием Бактиспорина был ежедневным по 1 дозе 2 раза в день: утром и вечером за 30 мин до еды в течение 30 суток. При постановке диагноза бактериального вагиноза, дополнительно Бактиспорин назначался местнo в виде аппликаций с экспозицией по 6-12 ч по 1-2 дозы 1 раз в день в течение 7-10 суток. В контрольную группу вошла 31 женщина, имеющая аналогичную соматическую и акушерско-гинекологическую патологию и получающая только традиционную базисную терапию. Лечение бактериального вагиноза проводили с использованием антисептиков (**Бетадин**) интравагинально.

Эффективность использования Бактиспорина в комплексной терапии беременных женщин оценивалась по клиническим данным состояния женщин основной группы по сравнению с женщинами контрольной группы, по уменьшению симптомов интоксикации, нормализации аппетита, срокам купирования астенического и диспепсического синдромов (таблица 3),

Таблица 3

Клиническая эффективность использования Бактиспорина в комплексной терапии беременных женщин

Клинический синдром	Время купирования, сут.	Число беременных женщин основной группы (n=36)		Число беременных женщин контрольной группы (n=31)	
		абс.	%	абс.	%
Астенический	5-7-е	19*	52,8	0	0
	10-14-е	23*	63,9	16	51,6
	27-30-е	35*	97,2	23	74,2
Диспепсический	Изначально	16	44,4	15	48,4
	5-7-е	25	69,4	16	51,6
	10-14-е	30*	83,3	18	58,0
	27-30	35*	97,2	22	71,0

* - различия с контролем статистически значимо ($P < 0,05$).

У женщин, получающих в комплексной терапии **Бактиспорин**, улучшение самочувствия и уменьшение симптомов астении (вялости, слабости, головных болей, общего недомогания, эмоциональной неустойчивости, раздражительности, плаксивости) наступило на 5-7-е сутки. Чувство недомогания и признаки астении полностью исчезли на 10-14-е сутки у 63,9% обследуемых женщин, а к окончанию курса лечения - у 97,2 процентов.

У беременных контрольной группы улучшение самочувствия и первые признаки уменьшения симптомов астении появились только на 10-14-е сутки, а к 30-м суткам полностью исчезли лишь у 74,2% женщин.

Более чем у половины женщин обеих групп (у **55,6%** в основной и у **51,6%** в контрольной) **до** лечения отмечался диспепсический синдром - снижение или отсутствие аппетита, чувство тяжести в области желудка после **еды**, отрыжка, метеоризм, диарея или запор.

Ликвидация данного синдрома, как и симптомов астении, в двух группах женщин наблюдалась в различные сроки. При этом купирование диспепсического синдрома наступало в те же сроки, что и астенического синдрома и наблюдалось у большинства женщин в обеих группах (**97,2%** основной группы и **72,0%** контрольной группы).

Все же симптомы диспепсии (отрыжка, запоры) к концу месяца не стабилизировались почти у трети женщин контрольной группы. Возможно, это связано с **дисбиотическими** нарушениями микробиотенноза кишечника, которые усугубляют **преморбитный** фон у наблюдаемых женщин этой группы в течение всего периода базис-терапии.

Таким образом, на фоне традиционной терапии, использование **Бактиспорина** приводит к улучшению общеклинических показателей здоровья - исчезновению астенического и диспепсического синдромов у подавляющего большинства женщин и в более короткие сроки, по сравнению с использованием традиционной терапии без назначения Бактиспорина.

Эффективность результатов проведенного лечения с использованием Бактиспорина оценивалась также по изменению характера биотенноза кишечника (таблица 4).

**Состояние микробиоценоза кишечника у беременных женщин
основной группы до и после комплексной терапии с Бактиспорином**

Представитель микрофлоры кишечника и его содержание, КОЕ/г	Число беременных женщин основной группы (n=36)			
	до лечения		после лечения	
	абс.	%	абс.	%
Bifidobacterium, 10⁹-10¹⁰	4	11,1	24	66,7
Bifidobacterium, 10⁸-10⁶	13	36,1	12	33,3
Bifidobacterium, менее 10 ⁵	19	52,8	0	0
Lactobacillus, 10⁹-10¹⁰	6	16,7	13	36,1
Lactobacillus, 10⁶-10⁸	11	30,5	26	72,2
Lactobacillus, менее 10 ⁵	19	52,8	0	0
E.coli spp., более 10⁸-10¹⁰	15	41,7	5	13,9
E.coli spp 10⁶-10⁸(норма)	6	16,7	25	69,4
E.coli spp., менее 10 ⁶	15	41,7	6	16,7
E.coli лактозопозитив. , менее 10 ⁶	6	16,7	1	2,8
E.coli лактозонегатив. , более 10 ⁴	10	27,8	0	0
E.coli со слабыми ферм. св-вами	6	16,7	0	0
E.coli гемолизирующие	10	27,8	2	5,6
Staphilococcus epiderm. , более 10 ⁴	3	8,3	1	2,8
Staph. aureus , более 10 ⁶	1	2,8	0	0
Enterococcus гемолиз. , более 10 ⁶	1	2,8	0	0
Enterococcus негемолиз., более 10 ⁴	9	25,0	6	16,7
Грибы рода Candida	9	25,0	3	8,3
Клостридии	1	2,8	0	0
УПМ в ассоциации (более 3 видов)	3	8,3	0	0

В основной группе, после применения **Бактиспорина**, показатели микрофлоры улучшились, возросло содержание **Bifidobacterium spp.** и **Lactobacillus spp.** Произошло снижение частоты выделения условно-патогенных микроорганизмов: **Staphilococcus epiderm.**, **St. aureus**, **Enterococcus**, **Candida** и условно-патогенных микроорганизмов в ассоциациях.

В основной группе (рисунок 2) у подавляющего большинства (66,7%) женщин произошло восстановление эубиоза кишечника, что свидетельствует о достигнутом восстановлении защитных функций слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта.



Рисунок 2. Состояние микробиоценоза кишечника у женщин основной группы до и после лечения.

Важно отметить, что на фоне проведенного лечения положительные изменения в биоценозе кишечника произошли у всех женщин основной группы. При этом у 10 (27,7%) наблюдалось **изменение** степени дисбактериоза на меньшую, у 2 (5,6%) женщин, хотя степень дисбактериоза осталась прежней - второй, нарушения микрофлоры стали менее выраженными, так как выявлен рост анаэробной микрофлоры и уменьшение аэробной микрофлоры.

У беременных контрольной группы микрофлора кишечника до лечения практически не отличалась от микробного пейзажа данного локуса у женщин основной группы. Однако после курса лечения состояние кишечного микробиоценоза у женщин опытной и контрольной групп существенно различалось (таблица 5).

**Состояние микробиоценоза кишечника у беременных женщин
контрольной группы до и после лечения**

Представитель микрофлоры кишечника и его содержание, КОЕ/г	Число беременных женщин контрольной группы (n=31)			
	до лечения		после лечения	
	абс.	%	абс.	%
Bifidobacterium, 10^9-10^{10}	4	12,9	2	6,5
Bifidobacterium, 10^8-10^6	13	41,9	16	51,6
Bifidobacterium, менее 10^5	14	45,2	13	41,9
Lactobacillus, 10^9-10^{10}	3	2,7	1	3,2
Lactobacillus, 10^6-10^8	21	67,7	24	77,4
Lactobacillus, менее 10^5	7	22,6	6	19,4
E.colispp., более 10^8-10^{10}	11	35,5	10	32,3
E.colispp., 10^6-10^8 (норма)	13	41,9	13	41,9
E.coli spp., менее 10^6	7	22,6	8	25,8
E.coli лактозопозит., менее 10^6	13	41,9	13	41,9
E.coli лактозонегат., более 10^4	6	19,4	8	25,8
E.coli со слаб. ферм., св-вами	3	9,7	1	3,2
E.coli гемолизирующие	7	22,6	5	15,6
Staph. epiderm., более 10^4	6	19,2	5	16,1
Staph. aureus, более 10^6	2	6,4	1	3,2
Enterococcus гемолиз., более 10^6	2	6,4	2	6,4
Enterococcus негемол., более 10^4	1	3,2	1	3,2
Грибы рода Candida	3	9,7	4	12,8
Клостридии	3	9,7	3	9,7
УПМ в ассоциации (более 3 видов)	3	9,7	2	6,4

Микробиологическое исследование у женщин контрольной группы после лечения показало отсутствие положительной динамики состояния биоценоза кишечника у всех женщин данной группы. При этом выявлено ухудшение характера микрофлоры у **12,9%** беременных (рисунок 3).

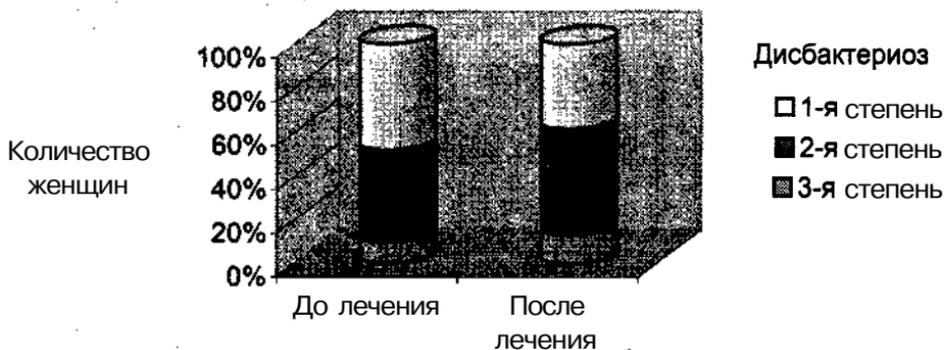


Рисунок 3. Состояние микробиотенноза кишечника у женщин контрольной группы до и после лечения.

Возможно, ухудшение состояния микробиотенноза кишечника у женщин контрольной группы связано с тем, что **они** получали антибактериальную терапию по поводу сопутствующей соматической патологии и в лечении не использовались препараты, сдерживающие развитие дисбиотических процессов, в отличие от беременных основной группы, получавших **Бактиспорин**.

Данные анализа микрофлоры вагинального содержимого у женщин опытной и контрольной групп после проведенного курса **лечения** (таблица 6) показали, что в опытной группе происходило улучшение состояния микробиотенноза влагалища, выражающееся в элиминации патогенных микроорганизмов, несвойственных вагинальному биотопу.

Состояние микрофлоры вагинального содержимого у беременных женщин

Представители вагинальной микрофлоры	Опытная группа, БС (n=28)				Контрольн. группа, ТТ (n=23)			
	до лечения		после лечения		до лечения		после лечения	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Лактобактерии, более 10⁶	28	100	28	100*	23	100	17	73,9*
Лактобактерии, менее 10⁶	0	0	0	0*	0	0	6	26,1*
Бифидобактерии	8	28,6	8	28,6	9	39,1	6	26,1
Клостридии	2	7,1	0	0	2	8,7	3	13,1
Бактероиды	4	14,2	1	3,6	3	13,0	5	21,7
Пептострептококки	1	3,6	0	0	1	4,4	3	13,1
Энтерококки	3	10,7	1	3,6	2	8,7	2	8,7
Энтеробактерии	4	14,2	1	3,6*	4	17,4	4	17,4*
Стафилококки	4	14,2	0	0*	3	13,0	2	8,7*
Грибы рода <i>Candida</i>	2	7,1	0	0*	1	4,4	2	8,7*

* - различия с контролем после лечения статистически значимы (P<0,05).

В контрольной группе произошло ухудшение состояния вагинального **микробиоценоза**, что выражалось прежде всего в снижении содержания **лактобактерий**.

Женщинам обеих групп на фоне двух лечебных комплексов проведено исследование противоинфекционного иммунитета с определением сывороточных иммуноглобулинов классов А, М, G до и после лечения.

На фоне лечения **Бактиспорином** средние значения IgG, IgA и IgM статистически значимо не изменились и составили соответственно: (12,60±0,40); (2,10±0,15); (1,60±0,15) г/л.

Не изменилось и процентное соотношение IgG, IgA по отношению к норме. Однако, процент беременных, имеющих нормальные показатели IgM, возрос более, чем в 2 раза, с 32,3% до 66,7% (P<0,05), что, по видимому, связано с тем, что на фоне приема **Бактиспорина** идет санация **аутофлоры** женщин и снижение антигенной нагрузки на её организм.

IgM, первый из иммуноглобулинов, реагирует на повышение антигенного воздействия на организм, а нормализация микрофлоры кишечника приводит к снижению **аутоинфицирования** и, следовательно, к снижению количества антигенов в крови, представленных, в основном, антигенами грамотрицательной условно-патогенной микрофлоры.

У беременных контрольной группы изменений показателей **IgG**, **IgA** и **IgM**, как в процентном соотношении к норме, так и их средних значений на фоне базис-терапии, не выявлено.

Таким образом, в результате проведенных исследований нами выявлено положительное влияние применения **Бактиспорина** в составе комплексной терапии на состояние микрофлоры кишечника и влагалища у беременных женщин основной группы.

Анализ течения родов у женщин основной и контрольной групп показал, что у рожениц основной группы произошло снижение числа и выраженности осложнений при родах и в послеродовом периоде по сравнению с группой контроля. В основной группе не отмечено: преждевременных родов (в группе контроля - у 6,7% женщин); несвоевременного излития околоплодных вод (в группе контроля - 26,7%); безводного периода более 6 часов (в группе контроля - у 13,3%); инфицирования околоплодных вод (в группе контроля - у 20,0%); послеродовых кровотечений (в группе контроля - у 6,7%); лихорадки в послеродовом периоде (в группе контроля - у 13,3 процентов). Обращало на себя внимание, что инфекция в родах и послеродовом периоде отмечена у 4 (13,3%) женщин только в контрольной группе. При этом она была обусловлена наличием острой респираторной вирусной инфекции на момент родов и обострением имеющейся **инфекционно-воспалительной** патологии.

Таким образом, нормализация микробного биоценоза кишечника и влагалища беременной женщины путем назначения Бактиспорина в III триместре беременности снижает количество послеродовых осложнений.

На следующем этапе исследования было проведено сравнительное изучение состояния здоровья новорожденных. Большинство новорожденных обеих групп родились доношенными (100% основной и 93,3% контрольной группы). Недоношенные дети отмечались только в контрольной группе - 2 (6,7%) ребенка. **Недоношенность** была первой степени и соответствовала 34-35-й неделе беременности.

По показателям физического развития, (массе и длине тела) новорожденные обеих групп не имели статистически значимых различий.

Анализ состояния новорожденных по шкале Апгар на 1 минуте жизни показал, что 74,9% детей, родившихся у женщин, получавших

во время беременности **Бактиспорин** и 53,3% детей контрольной группы имели оценку 8-9 баллов. На 7 баллов было оценено состояние **18,9%** новорожденных основной группы и у 40,0% в контрольной группе. Это были дети после кесарева сечения и с хронической внутриутробной гипоксией плода, обусловленной патологией матери.

Клиника асфиксии отмечена у 6,3% новорожденных основной группы и 6,7% контрольной группы, она развилась на фоне двойного обвития пуповины вокруг шеи и вторичной слабости родовой деятельности у матерей.

Через пять минут жизни состояние улучшилось у 60,0% детей основной группы и у 46,7% новорожденных контрольной группы.

К груди в первые двое суток было приложено 68,8% детей основной группы и только 53,3% новорожденных контрольной группы. Причины позднего прикладывания к груди были одинаковыми в обеих группах - состояние после кесарева **сечения**, состояние после асфиксии.

Различные нарушения течения периода адаптации были выявлены у новорожденных обеих групп. Пограничные состояния (транзиторная **гипербилирубинемия**, родовая опухоль) отмечались у 18,8% детей основной группы и у 40% - в контрольной группе ($P<0,05$). Отклонения со стороны нервной системы диагностировались у 6,3% новорожденных, родившихся у женщин основной группы, и у 26,7% детей контрольной группы ($P<0,05$). У детей основной группы, имеющих отклонения со стороны нервной системы, они были незначительные и проявились в виде повышенного мышечного тонуса, повышенного тремора конечностей, **срыгиванием**. Для 50,0% новорожденных контрольной группы с **отклонениями** со стороны нервной системы **была характерна** яркая клиника перинатальной энцефалопатии (синдром угнетения, **возбуждения**, нарушения со стороны вегетативной нервной **системы**).

Только у детей, родившихся у женщин контрольной группы, наблюдалась гипотрофия первой степени и встречалась у 20,0% детей (отличие от основной группы статистически значимо, $P<0,05$).

Только у детей контрольной группы (13,3%) наблюдалась клиника диспепсического синдрома, что проявлялось вздутием живота, задержкой стула и учащенным стулом, патологическим характером стула, по поводу которого новорожденным **назначались** **зубиотики (лактобактерин, бифидумбактерин)**.

Обращало на себя внимание, что у 3 (10,0%) детей контрольной группы диагностировалась ограниченная гнойно-воспалительная инфекция в виде инфекционного дерматита, у 1 (**3,3%**) ребенка - пневмония, для лечения которой потребовалось назначение антибиотикотерапии.

Исходя из полученных данных, состояние новорожденных у женщин основной группы было лучше, чем состояние детей у женщин контрольной группы по основным критериям оценки физиологического состояния новорожденных.

Для оценки формирования микробиоценоза кишечника новорожденных проведено микробиологическое исследование первой порции мекония новорожденных на 2-е сутки и последующих порций мекония на 4-е и 6-е сутки жизни (таблица 7).

Таблица 7

Формирование микробиоценоза кишечника новорожденных у женщин опытной группы

Представители микробиоценоза кишечника	Число новорожденных с данным представителем микробиоценоза (n=22)					
	2-е сутки		4-е сутки		6-е сутки	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Бифидобактерии 10 ⁶	18	81,8	12	54,6	8	36,4
Бифидобактерии 10 ¹⁰	0	0	10	45,5	14	63,6
Лактобактерии	8	36,4	16	72,7	22	100
Кишечная палочка нормальная	20	90,9	22	100	22	100
Стафилококки	4	18,2	0	0	0	0

Проведенные исследования показали, что у 81,8% новорожденных опытной группы бифидобактерии высевались уже на 2-е сутки после рождения. К 4-м суткам бифидобактерии высевались у 100% новорожденных, при этом у 45,5% они высевались в титрах 10 КОЕ/г и превалировали над сопутствующей микрофлорой. К 6-м суткам уже у 63,6% детей бифидобактерии становились преобладающей микрофлорой кишечника. Лактобактерии к 6-м суткам выявлялись у 100% детей.

Появление кишечной палочки в фекалиях новорожденных отмечено уже на 2-е сутки после рождения и до 4-х суток она оставалась преобладающей микрофлорой у 54,6% новорожденных опытной группы.

У 50,0% новорожденных контрольной группы (таблица 8) бифидобактерии появлялись только на 4-е сутки после рождения и к 6-м суткам они обнаруживались у 100% новорожденных, однако только у 25,0% они становились преобладающей микрофлорой кишечника.

Формирование микробиоценоза кишечника новорожденных у женщин контрольной группы

Представители микробиоценоза кишечника	Число новорожденных с данным представителем микробиоценоза кишечника (n= 16)					
	2-е сутки		4-е сутки		6-е сутки	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Бифидобактерии 10⁶	4	25	8	50	12	75
Бифидобактерии 10 ¹⁰	0	0	0	0	4	25
Лактобактерии	8	50	12	75	16	100
Кишечная палочка нормальная	8	60	10	62,5	12	75
Кишечная палочка лактозонегативная	8	50	6	37,5	4	25
Стафилококки	4	25	2	12,5	0	0
Энтерококки	8	50	6	37,5	6	37,5

Видовой состав первой порции **мекония** у детей основной группы представлен кишечной палочкой, **бифидобактериями**, **лактобактериями**, у детей контрольной группы - *Escherichia coli*, *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Enterococcus* и **лактозонегативной** кишечной палочкой. Поскольку у детей основной группы бифидофлора **развивалась** более активно, в составе мекония реже обнаруживались условно-патогенные микроорганизмы. Результаты микробиологического исследования мекония у новорожденных на 6-е сутки жизни выявили состояние эубиоза у 87,5% детей основной группы, и только у 20,0% детей контрольной группы.

Анализ биоценоза **новорожденных**, а также их состояния здоровья в раннем неонатальном периоде показал, что с уменьшением процента детей с эубиозом в контрольной группе уменьшается и число клинически здоровых детей, и, соответственно, увеличивается процент детей, имеющих отклонения в течение раннего **неонатального** периода (диспепсический синдром, гипотрофия, **нарушения** со стороны нервной системы).

Полученные нами данные показывают, что качество здоровья детей в раннем неонатальном периоде **коррелирует** с характером определяемой у них **аутомикрофлоры** кишечника и зависит от состояния биоценоза кишечника матери.

ВЫВОДЫ

1. У беременных женщин с **инфекционно-воспалительной** патологией выявлено состояние **дисбактериоза**, характеризующееся различной степенью изменений количественного и качественного соотношения микроорганизмов в **биоценозе** кишечника.
2. **Дисбактериозу** кишечника третьей степени сопутствуют дисбиотические нарушения вагинального биотопа, сопровождаемые отсутствием или низким содержанием **лактобактерий**, ростом условно-патогенной микрофлоры в **концентрации 10^4 КОЕ/г** и грибов рода *Candida*.
3. Под влиянием препарата-пробиотика **Бактиспорин** у 66,7% женщин произошло восстановление эубиоза, у 27,7% женщин наблюдалось изменение степени дисбактериоза на меньшую, у 5,6% женщин степень дисбактериоза не изменилась.
4. Коррекция дисбактериоза кишечника у беременных женщин способствовала предупреждению развития дисбактериоза у **новорожденных** и улучшению качества их здоровья. Состояние эубиоза к концу раннего неонатального периода отмечено у 87,5% детей, рожденных женщинами, получавшими Бактиспорин, в контрольной группе только у 20,0% детей.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. С целью оценки микробиологии кишечника и влагалища необходимо включить в комплекс обследования женщин, при взятии их на диспансерный учет по беременности, количественное и качественное исследование микробиоценоза кишечника и влагалища.
2. Особое внимание необходимо обратить на женщин, чья профессия связана с повышенным риском инфицирования (учителя, медицинские работники, доярки, продавцы) или имеющих оценку факторов перинатального риска 5 баллов и выше, в частности, страдающих инфекционно-воспалительной патологией различной локализации.
3. С целью профилактики развития осложненного течения беременности, родов и послеродового периода, а также перинатальных осложнений у **плода** необходима коррекция **дисбиотических** нарушений микрофлоры кишечника и влагалища, включенная в **лечебно-оздоровительные** комплексы для беременных женщин с различной инфекционно-воспалительной патологией.
4. В качестве лечебно-профилактического средства беременным женщинам с различной степенью дисбактериоза кишечника рекомендуется назначение **Бактиспорина** по схеме: **1 доза два раза в день за полчаса до еды в течение 30 суток**.

**СПИСОК РАБОТ,
ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. Гатауллина Р.Х.,. Лечебно-оздоровительный эффект использования препарата-пробиотика **Бактиспорина** у женщин фертильного **возраста**./ Р.Х. Гатауллина, Р.А. **Хисамутдинов**, **Т.Н.Кузнецова**, **В.Ф.** Кулагин // «Клинические перспективы в **инфектологии**»: Тез. Всерос. науч. конф. - СПб., 2001. - С. 49.
2. Гатауллина Р.Х. Эффективность Бактиспорина в профилактике перинатальной патологии у **новорожденных**./ Р.Х. Гатауллина, Т.Н. **Кузнецова**, В.Ф. Кулагин // «**Пробиотические** микроорганизмы - современное состояние вопроса и перспективы использования»: Сб. мат. **междунар.** конф. - М., 2002. - С. 35-36.
3. Гатауллина **Р.Х.**, Коррекция дисбиотического состояния микрофлоры кишечника беременных женщин с целью профилактики перинатальной патологии у **новорожденных**./ Р.Х. **Гатауллина**, **З.Г.** Габидуллин, Т.Н. Кузнецова // «Научный прорыв - 2002»: Сб. мат. БГМУ. - Уфа, 2002. - С. 25-27.
4. Гатауллина Р.Х. Мирозология кишечника беременных женщин с инфекционно-воспалительной **патологией**./ Р.Х. Гатауллина, **З.Г.Габидуллин**, Т.Н. Кузнецова // «Медицинская наука - 2003»: - Сб. мат. БГМУ. - Уфа, 2003.-С.-39-40.
5. Гатауллина Р.Х. Изменение показателей гуморального иммунитета у беременных женщин с дисбиозом кишечника под влиянием **бактиспорина**./ Р.Х. Гатауллина, **З.Г. Габидуллин**., Т.Н. Кузнецова // Там же.-С.-38.