

# Эффективность пробиотической терапии у беременных с толстокишечным стазом

Ю.П. Вдовиченко, Е.Н. Голчук

Национальная медицинская академия последиplomного образования им. П.Л. Шупика, г. Киев

Проведенное исследование посвящено изучению эффективности применения селективного пробиотика Лактомун™ при нарушении эвакуаторной функции кишечника. Исследования показали высокую эффективность применения этого пробиотика с целью нормализации моторики кишечника, уменьшения частоты запоров, нормализации микрофлоры слизистых оболочек, что в свою очередь способствовало снижению частоты осложнений беременности. Высокая эффективность и безопасность препарата хорошо зарекомендовали себя и у новорожденных для снижения аллергии. Проведенное исследование позволяет широко применять этот пробиотик у беременных и в послеродовой период.

**Ключевые слова:** пробиотик Лактомун™, толстокишечный стаз, беременность, микробиоценоз, гестационный период.

Беременность представляет собой динамически изменяющийся гормонзависимый процесс, в течение которого происходят значительные трансформации практически во всех системах и органах женщины, а также формируется новая система «мать–плацента–плод». Все эти изменения направлены на обеспечение правильного развития плода при сохранении адекватного функционирования организма матери, а конечной целью беременности является рождение доношенного здорового ребенка. Однако на сегодняшний день наблюдается стойкое повышение частоты случаев осложненного течения беременности, родов, послеродового периода, рождения нездоровых детей [1].

Среди различных экстрагенитальных заболеваний, осложняющих течение беременности, толстокишечный стаз занимает особое место. В большинстве случаев он лишь причиняет некоторые неудобства или несколько ухудшает качество жизни беременной [2], но иногда может стать причиной разнообразных осложнений, создающих угрозу для здоровья матери и ребенка.

Толстокишечный стаз наблюдают в 60% случаев, патологическое состояние определяют при опорожнении кишечника менее чем 3 раза в неделю; при этом изменяется консистенция стула, могут возникать боль и дискомфорт в животе, метеоризм [3].

Проблема хронического толстокишечного стаза и его отрицательных последствий тесно связана с состоянием микробной флоры пищеварительного тракта. Необходимым условием для симбиотического сосуществования макроорганизма и его микробной флоры является постоянство видового и количественного состава микрофлоры (эубиоз) [6]. Основная масса микроорганизмов, в том числе вирулентных, сконцентрирована в толстой кишке. Более 50% массы кала составляют микроорганизмы, среди которых соотношение между анаэробами и аэробами составляет 10:1 [7].

В зависимости от постоянства нахождения микроорганизмы кишечника делятся на главные, сопутствующие и остаточные виды [3]. Постоянные представители микробной флоры и более редко встречающиеся представители также называют по-разному: соответственно «индигенная», или «резидентная»; «случайная», или «временная»; «облигатная» и «факультативная» [2].

Многие продукты жизнедеятельности индигенной микрофлоры обладают ингибирующим действием против эшерихии, сальмонеллы и патогенных анаэробов. К этим веществам

в основном относятся низкомолекулярные метаболиты сахаролитической микрофлоры и в первую очередь жирные кислоты, лактат, обладающие выраженным бактериостатическим эффектом [8].

Количественные изменения флоры выражаются в уменьшении числа резидентных представителей – анаэробных неклостридиальных бактерий, бифидобактерий, бактероидов и др., а также условно-патогенных представителей сопутствующей флоры эшерихий, энтерококков и др. Общее количество микроорганизмов при этом увеличивается за счет пролиферации непостоянной транзитной сопутствующей микрофлоры (энтерококки, клостридии и др.) или появления таких непостоянных представителей микрофлоры, как стафилококки, дрожжеподобные грибы рода *Candida* [4].

Качественные сдвиги при дисбактериозах чаще сопровождаются сменой внутривидовых представителей бактерий, увеличением лактозонегативных бактерий, приобретением ими гемолитических свойств, а также других факторов патогенности, ранее отсутствующих у некоторых штаммов условно-патогенных бактерий (эшерихии, энтерококки и др.). Характерно также появления энтеропатогенных штаммов стафилококков и бактерий, абсолютно не типичных для данной среды. Эти нарушения приобретают патологические свойства в случае превышения допустимого уровня колонизации, сопутствующей или остаточной микрофлоры [9].

Нарушения нормального биоценоза, т.е. дисбактериоз толстой кишки, отмечают в среднем у 75–90% больных с острыми или хроническими гастроэнтерологическими заболеваниями, часто сопутствующими беременности [1]. На основании клинических наблюдений [3, 11] было установлено, что дисбактериоз, как правило, вызывает хронический толстокишечный стаз и наблюдается в 97,8% при декомпенсированных и в 84,6% – при субкомпенсированных его формах.

Большой интерес, особенно при изучении толстокишечного стаза у беременных, представляет состояние микрофлоры репродуктивного тракта. Общеизвестно, что беременность и роды оказывают влияние на экосистему влагалища и шейки матки. Помимо этих факторов, существует тесная патогенетическая связь между дисбиозом репродуктивного тракта и нарушением биоценоза кишечника. Возможная транслокация микрофлоры из пищеварительного тракта приводит к снижению колонизационной резистентности репродуктивного тракта, что в свою очередь может стать причиной таких серьезных осложнений беременности, как угроза ее прерывания или преждевременный разрыв плодных оболочек, однако эти данные не столь очевидны и спорны, как это кажется на первый взгляд.

Согласно сводным данным [8] состав резидентной микрофлоры нижних отделов полового тракта здоровых женщин является практически идентичным биоценозу толстого кишечника. В связи с анатомической близостью и взаимосвязью лимфатической системы толстой кишки и урогенитального тракта нарушения биоценоза в этих биотопах также могут проявлять коррелятивные взаимосвязи [6].

Резкое снижение количества молочно-кислой микрофлоры, особенно при резком уменьшении функции  $H_2O_2$ , вплоть до полного ее исчезновения, является одним из первых проявлений дисбактериоза влагалища [2].

Несмотря на то что в течение беременности создаются благоприятные условия жизнедеятельности лактобактерий, поскольку их количество значительно увеличивается, тем не менее, эти беременные составляют группу риска в плане развития дисбактериоза влагалища и транслокации инфекции во внутренние половые органы [10].

Местная антибактериальная защита пищеварительного тракта включает также специфические и неспецифические факторы, в том числе комплемент, интерферон, лизоцим, лактоферрин. Специфическая иммунная защита на этом уровне обеспечена совместным воздействием клеточных и гуморальных факторов [2].

Тот факт, что надлежащее освобождение толстой кишки от каловых масс у больных с декомпенсированным хроническим сазом не обеспечивает полного устранения симптомов интоксикации, наводит на мысль и об органической природе нарушения барьерной функции толстого кишечника при толстокишечных стазах [9].

Любая дополнительная нагрузка защитных сил, сенсibilизированного организма беременной, особенно на фоне гестоза, может привести к срыву адекватного иммунного ответа. Даже гипокINETический образ жизни беременной приводит к истощению функциональных ресурсов иммунитета в целом и не вызывает их мобилизацию.

Таким образом, хронический стаз в толстой кишке у беременных на фоне физиологической иммуносупрессии следует рассматривать как потенциально опасный очаг активации оппортунистических инфекций, вызываемых микроорганизмами, присутствующими в нормальной микрофлоре кишечника и не проявляющими себя при сохраненных функциях иммунитета [5].

Можно полагать, что основными направлениями лечения толстокишечного стаза являются диетотерапия или так называемое функциональное питание, регуляция моторно-эвакуаторной функции кишечника, устранение дисбактериоза, размягчение каловых масс и устранение общих проявлений толстокишечного стаза в комплексе с иммуномодулирующей терапией.

Важнейшим условием лечения дисбактериоза у больных с хроническим толстокишечным сазом является механическое восполнение дефицита индигенной микрофлоры путем энтерального приема препаратов, содержащих различные представители нормальной микрофлоры [7]. Такие коммерческие препараты, называемые «зубиотиками» или «пробиотиками», содержат микроорганизмы или в высушенном («старые» препараты), или в живом состоянии («новые» препараты) [3].

В результате восполнения дефицита индигенной микрофлоры и коррекции дисбактериоза достигается иммуномодулирующий эффект. Это происходит за счет усиления синтеза иммуноглобулинов, лизоцима, интерферона, продигнозана; активации лимфоидных структур макрофагов [5].

Наиболее эффективным лечебным комплексом дисбиозов кишечника является сочетание функционального питания и пробиотиков. При этом повышается колонизационная антиинфекционная резистентность кишечного барьера с одновременной стимуляцией его лимфоидного аппарата.

Учитывая изложенное выше, становится понятным, что первым этапом в борьбе за адекватные микробиологические взаимоотношения в отдельных биотопах беременной является элиминация чужеродных для данного биотопа микроорганизмов, а вторым – обязательное восстановление сапрофитной для него же микрофлоры. Причем, следует учитывать, что применяемые с этой целью про-, пре- и синбиотики должны быть подобраны с учетом индивидуальной особенностей пациентки, тропности входя-

щих в состав препарата бактерий к определенному виду эпителия [3].

На фармацевтическом рынке Украины появилось новое поколение селективных пробиотиков, предназначенных для решения конкретных задач. Так, для восстановления нормального баланса бифидо- и лактофлоры в кишечнике беременной с позиций подхода к лечению инфекционно-аллергического процесса используют препарат Лактомун™ (Winlove Bio Industries, Нидерланды).

**Целью** нашего исследования явилась разработка лечебно-профилактических мероприятий по снижению частоты осложнений гестации у женщин с нарушением эвакуаторной функции кишечника.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Относительно внедрения предложенных мероприятий беременные были разделены на рандомизированные группы: 30 женщинам I группы проводили предложенные нами лечебно-профилактические мероприятия с применением пробиотической терапии, а 30 беременным II группы ведение беременности происходило по общепринятой схеме с рекомендациями по диетотерапии.

Нами были разработаны лечебно-профилактические мероприятия для беременных с толстокишечным сазом. С целью улучшения микрофлоры кишечника мы назначали пробиотик Лактомун™ 2 курсами – в 12–16 и 26–30 нед беременности. 1 саше содержит не менее чем  $1,0 \times 10^9$  КОЕ/г живых клеток *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium lactis*, *Lactococcus lactis*. Лактобактерии и бифидобактерии Лактомун™ поддерживают и регулируют физиологическое равновесие микрофлоры кишечника, способствуют быстрой колонизации комменсальными бактериями и одновременно препятствуют колонизации и росту патогенных бактерий. Защитный барьер кишечника поддерживается пробиотиками за счет нескольких механизмов действия, в том числе за счет восстановления структуры непроницаемой белковой мембраны, стимулирует регуляцию муцинов генов и секрецию дефензинов. Иммуностимулирующие свойства пробиотических бактерий пробиотика Лактомун™ осуществляются за счет их способности снижать реактивность Т-хелперов 2-го типа при одновременном повышении реактивности Т-хелперов 1-го типа и Т-супрессоров, что особенно важно для укрепления иммунитета и предупреждения развития аллергии у беременных и детей.

Для обезболивания и устранения клинических симптомов геморроя, наличие которых ухудшает качество жизни беременной и может привести к осложнению, применяли местные средства.

Бактериологическое исследование кишечного содержимого проводили согласно методическим рекомендациям, утвержденным МЗ Украины. Изучение микробиоценоза половых путей включало комплексную оценку влагалищного выделения и результатов культуральной диагностики с определением видового и количественного состава влагалищного микробиоценоза с использованием тест-систем. Оценку микробиоценоза родовых путей проводили согласно классификации Е.Ф. Кира и соавторов [4].

Lactomun™ состоит из 3 селективных пробиотических штаммов *Bifidobacterium bifidum*, *Lactobacillus lactis*, *Bifidobacterium lactis* и применяется в форме саше, что обеспечивает высокую выживаемость микроорганизмов в агрессивной среде пищеварительного тракта.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Мы провели сравнительную оценку эффективности предложенных лечебно-профилактических мероприятий у

беременных, которые страдают толстокишечным стазом во время беременности, и научно обосновали целесообразность этих мероприятий.

Следует отметить, что ни у одной женщины побочных эффектов и аллергических реакций не зарегистрировано.

При анализе исследования микробного пейзажа кишечника после лечения было установлено, что в результате проведения предложенных лечебно-профилактических мероприятий у беременных I группы установлено увеличение облигатной флоры со снижением их исходного уровня, то есть лишь у 10,0% женщин бифидобактерии не превышали  $10^5$  КОЕ/мл и соответственно в 6,7% индигенная лактофлора была меньше  $10^5$  КОЕ/мл. В то же время количество женщин со сниженным содержанием облигатной флоры, которые не получали лечения по поводу дисбактериоза кишечника, оставалось значительно больше ( $p < 0,05$ ).

Важным позитивным моментом предложенного лечения был тот факт, что нарушенная концентрация кишечной палочки и ее биохимические варианты наблюдались значительно реже у беременных I группы по сравнению с беременными II группы ( $p < 0,05$ ), ни в одном случае не высевалась кишечная палочка с гемолитическими свойствами, это явилось хорошим диагностическим критерием эффективности, так как именно наличие кишечных палочек с гемолитическими признаками является важным признаком дисбиоза II и III степени. Значительно реже в кишечнике женщин I группы оказывались потенциально патогенные микроорганизмы, т.е. грибы рода *Candida*, условно-патогенные энтеробактерии и т.п. После проведенного нами лечения патогенный стафилококк не был зарегистрирован ни у одной беременной I группы. У беременных II группы, которые не получали пробиотической коррекции препаратом Лактомун™, система микробиоценоза оставалась нарушенной; для этих женщин характерным было интенсивное заселение условно-патогенной микрофлорой. Соответственно количество беременных с дисбактериозом среди женщин I группы (36,7%) было достоверно меньше в сравнении с женщинами II группы (100,0%). Следует также отметить тот факт, что если дисбактериоза III степени не наблюдалось ни в одном случае при предложенном лечении, то после традиционного лечения он имел место у каждой третьей беременной II группы.

Полученные результаты еще раз подчеркивают важность включения пробиотиков в комплексную терапию беременных с нарушением эвакуаторной функции кишечника, в нашем случае – с наличием толстокишечного стаза во время беременности.

Заключительные бактериологические исследования половых путей также свидетельствуют о достоверном повышении до нормальной популяции бифидо- и лактобактерий ( $10^5$  КОЕ/мл и выше) среди беременных I группы. В этой группе беременных также значительно снизилось количество беременных с наличием гарднерелл, стрептококков и кандид, которые вместе с патогенными возбудителями на фоне физиологической иммуносупрессии могут усложнять ход беременности и стать причиной послеродовой инфекции родильниц и новорожденных.

По нашему мнению, важным моментом лечения была нормализация работы кишечника. Если во время первого обращения на запор жаловались 100% беременных, то в процессе лечебно-профилактических мероприятий эту патологию отмечала каждая 4-я женщина, которая получала предложенный лечебно-профилактический комплекс, и большая часть женщин, которых лечили по общепринятой схеме.

Течение беременности также зависело от назначенного лечения. При сопоставлении частоты и выраженности основных осложнений беременности после проведенного лечения установлено, что у женщин, которым проводили предложенные лечебно-профилактические мероприятия, они наблюдались реже, чем у тех, которые получали общепринятую терапию. Так, симптомы угрозы прерывания беременности во время гестационного периода чаще всего имели место у женщин II группы (20,0%), у женщин I группы – лишь в 10,0% случаев. Наиболее частым осложнением беременности была плацентная дисфункция. У беременных I группы случаи данной патологии встречались достоверно реже (23,3% против 46,6% во II группе,  $p < 0,05$ ).

Задержка развития плода была зафиксирована у 10,0% беременных II группы, а в I группе беременных значительно реже – у одной женщины (3,3%). Подобная тенденция прослеживалась и по показателям такого осложнения беременности, как преэклампсия легкой степени, которая наблюдалась у каждой пятой женщины, получавшей традиционные врачебные мероприятия. Преэклампсии средней и тяжелой степени не было ни у одной беременной. Еще одним частым осложнением беременности была анемия, которая также чаще отмечалась среди беременных II группы, чем среди беременных I группы (56,7% против 26,7%). Позитивным эффектом разработанных нами лечебно-профилактических мероприятий является также снижение частоты обострения хронического и возникновения гестационного пиелонефрита среди беременных I группы.

Таким образом, внедрение разработанных обоснованных лечебно-профилактических мероприятий у беременных с толстокишечным стазом способствовало снижению частоты угрозы прерывания беременности, плацентной недостаточности, задержки развития плода, анемии, обострения пиелонефрита.

В Украине уже есть опыт применения пробиотика Лактомун™ у детей первого года жизни с проявлениями экземы и атопического дерматита, где доказано его положительное воздействие на клиническое течение данных заболеваний, повышение иммунного статуса и быструю колонизацию кишечника сапрофитной микрофлорой, входящей в его состав. Кроме того, есть зарубежные публикации, где подтверждается, что у женщин, которые в течение беременности и в 1-й месяц после родов придерживались диеты и применяли пробиотики на основе *Bifidobacterium lactis*, было увеличено содержание в грудном молоке  $\alpha$ -линоленовой кислоты и других ПНЖК, а также противояллергенных факторов по сравнению с группой женщин, которые придерживались только диеты ( $p < 0,05$ ) [6, 12].

Беременные группы риска формирования аллергической патологии продолжили принимать Лактомун™ в течение последних 6 нед беременности и их дети с первых дней рождения и до достижения 12 мес получали смесь пробиотических бактерий в виде пробиотика Лактомун™.

Результаты исследования позволяют утверждать, что именно такая комбинация пробиотических штаммов способна активизировать выработку антиаллергенного ИЛ-10 и максимально ингибировать синтез проаллергических цитокинов – ИЛ-5 и ИЛ-13. Наблюдалось отсутствие относительного риска выявленной родителями экземы в 3-месячном возрасте ребенка и этот эффект поддерживался до 2-летнего возраста. Поэтому очень ценным является уменьшение тяжести экземы в первый год жизни путем пренатального назначения пробиотических бактерий будущим матерям и новорожденным.

## ВЫВОДЫ

Таким образом, хронический стаз в толстой кишке у беременных нужно рассматривать как потенциально опасный очаг активации оппортунистических инфекций, вызываемых микроорганизмами. Толстокишечный стаз может стать реальным фактором риска развития послеродовых гнойно-септических осложнений, а также осложненной гестационного периода.

В связи с разнообразием причин хронического стаза кишечника при беременности, единая схема его лечения невозможна. В отношении устранения всех нежелательных последствий толстокишечного стаза у беременных можно сделать вывод, что нужно лечить не только ее проявление, но и корригировать те многочисленные местные и системные нарушения, которые могут стать причиной различных осложнений как беременности, так и послеродового периода.

Проведенные исследования свидетельствуют о высокой эффективности применения пробиотика Лактомун™ с целью нормализации эвакуаторной функции кишечника при беременности, уменьшения частоты запоров, нормализации микрофлоры кишечника и половых путей. Это в свою очередь способствовало снижению частоты угрозы прерывания беременности, развития плацентной недостаточности, задержки развития плода, анемии и обострения пиелонефрита при беременности, а также снижение относительного риска выявленной родителями экземы в детском возрасте.

Высокая эффективность пробиотика Лактомун™ как профилактического средства сочетается с его высокой клинической восприимчивостью. Пробиотик Лактомун™ является безопасным препаратом, что позволяет применять его в практическом акушерстве и перинатологии.

Подводя итог, следует отметить, что появление в Украине препарата Лактомун™ позволяет вывести на качественно новый уровень профилактику и лечение дисбиотических нарушений у беременных, тем самым улучшая перинатальные показатели и обеспечивая формирование физиологических микробиоценозов в биотопах новорожденного.

### Эффективность пробиотической терапии у вагітних з товстокишковим стазом

**Ю.П. Вдовиченко, О.М. Гопчук**

Проведене дослідження присвячене вивченню ефективності застосування пробиотика Лактомун™ при порушенні евакуаторної функції кишечника. Дослідження показали високу ефективність застосування цього пробиотика з метою нормалізації моторики кишечника, зменшення частоти закрепів, нормалізації мікрофлори слизових оболонок, що в свою чергу сприяло зниженню частоти ускладнень вагітності. Висока ефективність і безпечність препарату добре зарекомендували себе і у новонароджених для зниження

алергізації. Проведене дослідження дозволяє широко застосовувати цей пробиотик у вагітних і в післяпологовий період.

**Ключові слова:** пробиотик Лактомун™, товстокишковий стаз, вагітність, микробиоценоз, гестаційний період.

### Efficacy of probiotic therapy in pregnant women with colonic stasis

**J.P. Vdovichenko, E.N. Gopchuk**

This study is devoted to the efficacy of probiotics in violation of Laktomun evacuation of intestinal function. Studies have shown high efficacy of this probiotic to normalize intestinal motility, reduce the frequency of constipation, the normalization of mucosal microflora, which in turn helped to reduce the incidence of pregnancy complications. High efficiency and safety of themselves and effectively use for newborns as a reduction of allergization. This study allows the wide use of this probiotic in pregnant women in the postpartum period.

**Key words:** probiotic Laktomun, colonic stasis, pregnancy, microbiocenosis, gestational period.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Акушерство: национальное руководство / под ред. проф. Э.К.Айламазяна, В.И. Кулакова, В.Е. Радзинского, Г.М. Савельевой. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 1200 с.
2. Богадельников И.В. Дисбактериоз – желаемое и действительное // Новости медицины и фармации. – 2011. – № 6. – С. 2–3.
3. Годованець Ю.Д., Юрків О.І., Агафонова Л.В. Досвід використання препарату Lactomun™ (Еколаджик ПАНДА) у новонароджених дітей // Перинатология и педиатрия. – 2011. – № 2 (46). – С. 1–5.
4. Дисбиоз половых путей у беременных: причины, механизмы развития и современные методы коррекции (обзор литературы) / Жабченко И.А. и соавт. // Труды Крымского государственного медицинского университета им. С.И. Георгиевского «Проблемы, достижения и перспективы развития медико-биологических наук и практического здравоохранения». – 2009. – Т. 145, Ч. II. – С. 124–128.
5. Жабченко І.А., Черненко Т.С., Шевель Т.Г. Дисбіотичні зміни біотопів статевих шляхів та кишечнику у вагітних з фіброзно-кістозною хворобою молочних залоз // Перинатология и педиатрия. – 2009. – № 3 (39). – С. 35–38.
6. Знаменская Т.К., Коломийчен-ко Т.В. Исследования эффективности пробиотика Lactomun™ у новорожденных с дисбиозом и проявлениями аллергических реакций от матерей с герпесвирусной инфекцией // Перинатология и педиатрия. – 2010. – № 4 (43). – С. 1–4.
7. Інфекції сечових шляхів у вагітних (методичні рекомендації) / Під ред. проф. В.І. Медведя. – К., 2007. – 18 с.
8. Кремец К. Рациональная антибиотикотерапия инфекций мочевыводящих путей // Новости медицины и фармации. – 2011. – № 10. – С. 8.
9. Наказ МОЗ України № 906 від 27.12.2006 р. про затвердження клінічного протоколу з акушерської допомоги «Перинатальні інфекції». – К., 2006. – 12 с.
10. Наказ МОЗ України № 417 від 15.07.2011 р. про організацію амбулаторної акушерсько-гінекологічної допомоги в Україні. – К., 2011. – 196 с.
11. Hoppu U et al. Probiotics and dietary counselling targeting maternal dietary fat intake modifies breast milk fatty acids and cytokines//Eur J Nutr. 2011 May 31.
12. Niers et al. The effects of selected probiotic strains on the development of eczema (the PandA study)//Allergy 2009 DOI: 10.1111/j.13989995.2009.02021



