

Метою дослідження було зниження періопераційної крововтрати у хворих з гістеректомією. Пацієнти були розділені на дві групи залежно від вибору гемостатичної терапії. Стан гемостазу до, після, а також на наступний день після операції контролювався низькочастотною вібраційною п'єзоелектричною гемовіскозиметрією. У результаті дослідження були отримані дані про те, що використання транексамової кислоти дозволяє знизити періопераційну крововтрату на 38,65% у хворих, які перенесли гістеректомію.

O.A.Tarabrin, R.A.Tkachenko, A.V.Turenko, A.E.Gulyaev, S.S.Shcherbakov, D.G.Gavrichenko, A.I.Mazurenko. Current approaches to the control of perioperative blood loss in patients with hysterectomy. Odessa, Ukraine.

Key words: hysterectomy, hemorrhage, fibrinolysis.

The aim of study was to reduce perioperative blood loss in patients with hysterectomy. Patients were divided into two groups depending on the choice of hemostatic therapy. The state of hemostasis before, after and the day after the operation was controlled by low-frequency vibrational piezoelectric hemoviscozimeter. The study data demonstrated that the use of traneksamic acid reduces perioperative blood loss at the 38,65% of patients who had undergone hysterectomy.

Надійшла до редакції 15.02.2012 р.

© Український журнал екстремальної медицини імені Г.О.Можасєва, 2012
УДК 618.3: 616.34 — 009.11: 612.017.4: 579.8

Использование лактулозы в комплексном лечении функциональных запоров в период гестации

С.Л.Окладникова, В.А.Белоглазов, Е.С.Крутиков, А.И.Гордиенко

ГУ «Крымский государственный медицинский университет им. С.И.Георгиевского», кафедра внутренней медицины №2 (заведующий — профессор В.А.Белоглазов)
Симферополь, Украина

Целью данного исследования было изучение влияния препарата лактулозы на течение функциональных запоров у беременных, а также на некоторые показатели антиэндотоксинового иммунитета. Проведено обследование и лечение 43 беременных женщин с функциональными запорами. Выявлено, что у пациенток, которые принимали лактулозу в качестве слабительного средства, исчезали не только клинические проявления запора, но и нивелировался дисбаланс в системе антиэндотоксинового иммунитета, а именно: снижался патологически повышенный IgM, восстанавливался уровень сывороточного IgA, повышались фагоцитарный индекс и фагоцитарное число, которые характеризуют активность гранулоцитов периферической крови.

Ключевые слова: дисфункция толстого кишечника, антиэндотоксिनотет, беременные.

Введение

Во время беременности у женщин достаточно часто возникают различные функциональные расстройства системы пищеварения. Одним из самых распространенных является функциональный запор, встречающийся у 63-75% беременных [2, 4, 8]. Это обусловлено повышением концентрации прогестерона и его метаболитов во время беременности, что приводит к снижению восприимчивости мускулатуры кишечника к стимулирующим его сокращения веществам.

По литературным данным, длительно протекающие запоры приводят к изменениям в микрофлоре толстой кишки: происходит снижение количества основных видов облигатных микроорганизмов (бифидобактерии, лактобациллы, бактероиды) и увеличивается количество условно-патогенных (кишечная палочка, золотистый стафилококк, энтеробактерии) [5]. Известно, что дистальные отделы кишечника являются естественным резервуаром грамотрицательной микрофлоры и их эндотоксинов (ЭТ). В норме, учитывая барьерную функцию

кишечника, в кровоток проникает относительно небольшое количество ЭТ, которое в печени связывается с клетками Купфера, макрофагами, эритроцитами, липопротеидами, другими белками плазмы крови с последующей детоксикацией в гепатоцитах [1]. Согласно данным различных авторов, наличие толстокишечного стаза ведет к увеличению продукции ЭТ и возникновению транслокации кишечной микрофлоры [1, 7], что может стать причиной избыточного поступления ЭТ в кровоток. Умеренная активация клеток и систем при низких дозах ЭТ с увеличением дозы переходит в гиперактивацию, которая сопровождается усиленной продукцией различных медиаторов и биологически активных веществ. Таким образом, развивается феномен «эндотоксиновой агрессии», имеющий самые разнообразные клинические проявления [9].

Лечение функциональных запоров во время беременности, как правило, начинается с модификации образа жизни и диетических рекомендаций. В случае неэффективности указанных мероприятий возникает вопрос о необходимости применения слабительных средств [2, 8]. Оптимальным препаратом для длительной поддерживающей терапии может стать препарат, изготовленный из натурального сырья, причем с фармакологическим воздействием, максимально приближенным к естественному. На сегодняшний день пребиотик лактулоза используется в качестве препарата, в наибольшей степени приближенного к понятию «идеального слабительного». Лактулоза в неизменном виде достигает толстой кишки, где расщепляется ферментами кишечной микрофлоры (бифидо- и лактобактериями) до органических кислот, снижающих внутрикишечный уровень рН и стимулирующих тем самым моторику кишки. Повышение осмотического давления кишечного содержимого приводит к задержке жидкости, разжижению и увеличению объема каловых масс, при этом нормализуется состав кишечных микроорганизмов. Очень важно, что не зарегистрировано никаких вредных воздействий на плод в период беременности вследствие приема лактулозы [6].

Однако данные о воздействии пребиотика лактулозы на состояние антиэндотоксинового иммунитета (АЭИ) у беременных с функциональными запорами в литературе отсутствуют, а состояние этого звена иммунной системы в период гестации играет важную роль. Поэтому нами было решено исследовать данную проблему.

Целью исследования было изучить влияние препарата лактулозы на динамику функцио-

нальных запоров у беременных и на показатели антиэндотоксинового иммунитета.

Материалы и методы исследования

В исследование были включены 43 женщины с функциональными запорами, наблюдавшиеся в связи с беременностью в клиническом объединении «Центр охраны материнства и детства» г. Симферополя. Средний возраст обследованных составил $27,4 \pm 4,6$ года. Срок беременности у обследованных составлял 22–38 недель. Беременные были подобраны согласно основным и дополнительным критериям диагностики функциональных запоров (III Римский консенсус, 2006 г.). Продолжительность наблюдения составила 28 дней. Наблюдаемые пациентки были разделены на две группы. У 1 группы (22 человека) лечение состояло из модификации образа жизни, диетических рекомендаций, а также дополнительного употребления пшеничных отрубей. 2 группа (21 беременная) в дополнение к тем же рекомендациям получала препарат лактулозу в дозировке 30–45 мл в сутки однократно после ужина с последующим снижением дозы до поддерживающей.

Всем обследованным женщинам проводились стандартные методы обследования (анализы крови и мочи). Состояние АЭИ оценивалось по уровню экспрессии липополисахарид (ЛПС)-связывающих рецепторов гранулоцитами периферической крови, количеству антиэндотоксиновых антител классов А, М и G (IgA, IgM, IgG). Дополнительно проводили исследование фагоцитарных свойств гранулоцитов периферической крови (вычисляли фагоцитарный индекс и фагоцитарное число), а также исследовали содержание гранулоцитколоний стимулирующего фактора (G-CSF) в сыворотке у беременных.

Уровень экспрессии ЛПС-связывающих рецепторов гранулоцитами периферической крови определяли методом проточной лазерной цитофлуориметрии, используя в качестве флуоресцентного зонда конъюгат ЛПС E.Coli K235 с флуоресцеинизотиоцианатом. Антиэндотоксиновые антитела классов А, М и G определяли методом твердофазного ИФА, применяя протоколы, разработанные в лаборатории клинической иммунологии ЦНИЛ Крымского государственного медицинского университета им. С.И.Георгиевского [3]. В качестве антигена использовали коммерческий препарат ЛПС Escherichia coli K235 (Sigma Chem. Co., USA). Уровень G-CSF определяли методом ИФА.

Таблиця 1

Клиническая эффективность лечения беременных с функциональным запором

	1 группа (n=22)	2 группа (n=21)	P
Эффективность лечения	54,5% (12 человек)	90% (19 человек)	$P_{\text{ц}} < 0,002$
Среднее время наступления эффекта	10,3±2,1 суток	5,4±1,2 суток	$P_{\text{т}} < 0,05$

Для определения использовались тест-системы производства ООО «Цитокин» (Россия). Оценку достоверности результатов исследования проводили посредством параметрических и непараметрических методов статистической обработки данных с использованием компьютерной программы MedStat 1.21.7.

Результаты исследования и их обсуждение

В ходе проведенного исследования выявлено, что клинический эффект (частота дефекаций более трех раз в неделю и нормальная консистенция стула) получен достоверно быстрее и в более полном объеме у беременных 2 группы, получавших в дополнение к немедикаментозному лечению пребиотик лактулозу (табл. 1). Так, в 1 группе нормализацию частоты и характера стула к 28 дню лечения отметили 12 беременных, что составило 54,5%. В то время как из пациенток, получавших лактулозу, эффективность лечения зафиксирована у 19 человек — 90% из 2 группы ($P_{\text{ц}} < 0,002$). Средний период времени от момента начала лечения до исчезновения симптомов запора в 1 группе беременных составил 10,2 дня, тогда как пациентки 2 группы достигли клинического улучшения в среднем через 5,4 суток ($P_{\text{т}} < 0,05$).

Обследование показало, что в общеклинических анализах крови и мочи какой-либо существенной разницы между двумя группами беременных выявлено не было. У всех беременных с функциональными нарушениями эвакуаторной функции толстого кишечника до начала лечения и после лечения на 28-е сутки было проведено исследование показателей АЭИ (табл. 2). Нами было выявлено, что у беременных, длительно страдающих функциональными запорами, развиваются некоторые нарушения АЭИ в виде повышенного содержания IgM в сыворотке, снижения IgA и фагоцитарного индекса, характеризующего активность гранулоцитов периферической крови. Так, у больных 2 группы на 28-е сутки уровень IgA достоверно ($p < 0,05$) повышался по сравнению с цифрами до лечения. Среднее значение IgA у пациенток 2 группы приближалось к показателям здоровых беременных. При исследовании

уровня IgM показатели, достоверно повышенные у беременных с запорами до лечения, снижались на 28-е сутки лечения. Однако только во 2 группе снижение было достоверным ($p < 0,02$) по сравнению с цифрами до лечения и уровень IgM на 28-е сутки лечения приближался к таковому в группе контроля. Фагоцитарный индекс, сниженный у беременных с нарушением эвакуаторной функции кишечника, после лечения достоверно повысился в обеих группах ($p < 0,05$) по сравнению с цифрами до лечения. А фагоцитарное число, достоверно ($p < 0,02$) повысилось после лечения только у беременных 2 группы, получавших лактулозу, и также значительно превосходило ($p < 0,05$) аналогичный показатель 1 группы.

Уровень таких показателей АЭИ, как экспрессия рецепторов к ЛПС кишечной палочки и антиэндотоксиновый IgG, колебался незначительно, без достоверности. В процессе изучения изменения значений G-CSF, вывести какую-либо достоверную закономерность также не представилось возможным.

По литературным данным, главная (первичная) функция антител — специфическое связывание антигенов, что приводит к элиминации антигенных объектов благодаря функциональной кооперации с клеточными и гуморальными факторами врожденного иммунитета. IgM активно участвуют в протективном иммунитете, опережая по скорости образования другие классы иммуноглобулинов [9]. Повышение данного показателя у беременных с запорами свидетельствует об активации системы специфического иммунитета как проявление ответа на «эндотоксиновую агрессию», развивающуюся при нарушении эвакуаторной функции толстой кишки. Однако известно, что для гармоничного течения беременности необходимы определенные иммунологические условия, которые реализуются путем супрессии специфического звена иммунной системы [7]. Активация приобретенного иммунитета может неблагоприятно сказаться на развитии плода и привести к нежелательным исходам беременности. Лечение функциональных запоров с использованием

Показатели иммунологической реактивности у беременных с функциональным запором

	Контроль (n=20)	1 группа (n=22)		2 группа (n=21)	
		До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
IgA (усл. ед. опт. плотн.)	0,38±0,04	0,26±0,03 (p<0,05)*	0,31±0,02	0,24±0,04 (p<0,05)*	0,4±0,05 (p<0,05)**
IgM (усл. ед. опт. плотн.)	0,44±0,06	0,59±0,04 (p<0,05)*	0,52±0,05	0,58±0,03 (p<0,05)*	0,41±0,06 (p<0,02)**
IgG (усл. ед. опт. плотн.)	0,63±0,03	0,57±0,05	0,68±0,05	0,58±0,06	0,62±0,04
Экспресс. ЛПС (усл. ед. флюоресц.)	0,69±0,13	0,71±0,12	0,73±0,16	0,7±0,11	0,71±0,15
Фагоц. индекс (% клет.)	15,9±1,9	10,1±1,1 (p<0,05)*	13,6±1,5 (p<0,05)**	10,2±1,2 (p<0,05)*	17,3±1,5 (p<0,05)**
Фагоц число (усл. ед. флюоресц.)	5,1±0,9	4,4±0,6	4,7±0,7	4,3±0,6	6,6±0,5 (p<0,02)** (p<0,05)***
G-CSF (пг/мл)	13,5±3,1	9,1±2,5	13,6±4,2	9,5±2,4	15,8±3,2

Примечания: * — достоверность различий с контролем; ** — достоверность различий с группой до лечения; *** — достоверность различий между двумя группами после лечения.

лактолозы уменьшает активацию указанного звена иммунитета, максимально приближая показатели IgM к таковым у здоровых беременных. В то время как даже эффективное в клиническом отношении лечение дисфункции толстого кишечника без использования пребиотиков не устраняло дисбаланса в системе приобретенного иммунитета.

Снижение в сыворотке крови беременных с запорами IgA может указывать на так называемый «эффект потребления», возникающий вследствие повышенного синтеза секреторного компонента данного иммуноглобулина в просвет кишечника. Это может развиваться в ответ на повышение уровня ЭТ кишечной палочки в содержимом кишки при функциональном запоре. Применение лактулозы в комплексном лечении запоров возвращает уровень сывороточного IgA к показателям контроля (здоровые беременные), что косвенно может указывать на снижение уровня «эндотоксиновой агрессии» в организме исследуемых пациенток.

Супрессия специфического звена иммунного ответа матери в период гестации компенсируется активацией системы естественного (неспецифического, врожденного) иммунитета. С ранних сроков беременности происходит увеличение количества моноцитов и гранулоцитов в крови матери. Многими авторами обнаружены признаки усиления фагоцитоза в гестационный период [7]. Выявленное нами снижение фагоцитарного индекса (процент клеток, которые вступили в фагоцитоз) свидетельствует о депрессии фагоцитарной активности гранулоцитов периферической крови у беременных

с запорами. Устранение клинических симптомов запоров приводит к нормализации данного показателя. В то время как фагоцитарное число (среднее число бактерий, находящихся внутри фагоцита) значительно возрастало только в случае лечения пребиотиком лактулозой. Все вышеуказанное свидетельствует об активации факторов неспецифической иммунной защиты материнского организма при нормализации работы кишечника в период гестации. Причем укрепление данного звена иммунной системы более полноценно в случае применения лактулозы как компонента лечения функциональных запоров.

Выводы

Включение пребиотика лактулозы в схему комплексного лечения функциональных запоров во время беременности значительно повышает эффективность терапии (до 90%) и в 2 раза сокращает средний период времени от момента начала лечения до исчезновения симптомов запора.

У беременных с функциональными запорами присутствуют нарушения антиэндотоксического иммунитета: повышение IgM к ЛПС кишечной палочки, снижение сывороточной фракции антиэндотоксического IgA и фагоцитарного индекса.

Применение лактулозы ведет к нормализации указанных показателей антиэндотоксического иммунитета, а также к повышению фагоцитарной активности гранулоцитов периферической крови как фактора неспецифической защиты (фагоцитарный индекс в совокупности с фагоцитарным числом).

Литература

1. Лиходед В.Г. Антиэндоксинный иммунитет в регуляции численности эшерихиозной микрофлоры кишечника / В.Г.Лиходед, В.М.Бондаренко. — М.: Медицина, 2007. — 216 с.
2. Бурков С.Г. Запоры беременных: взгляд на проблему / С.Г.Бурков // РМЖ (прил. Болезни органов пищеварения). — 2006. — Т.8. — №1. — С. 28-31.
3. Патент 70193А Україна, МПК 7 А61К31/01. Спосіб визначення антитіл до ліпополісахаридів грамнегативних бактерій / А.І.Гордієнко, В.О.Білоглазов. — № 20031212876; заявл. 2003.12.29; опубл. 2004.09.15.
4. Сергиенко Е.И. Функциональные расстройства кишечника: диагностика с позиций III Римского консенсуса / Е.И.Сергиенко // Гастроэнтерология (тематический номер). Практикующему гастроэнтерологу. — 2009. — С. 294.
5. Христич Т.Н. Кишечная микрофлора: роль в клиническом течении ряда заболеваний внутренних органов / Т.Н.Христич // Новости медицины и фармации. — 2009. — Т.304. — С. 56-58.
6. Шифрин О.С. Лактулоза в лечении функциональных запоров / О.С.Шифрин // Русский медицинский журнал. Болезни органов пищеварения — 2010. — №13 (18). — С. 834-838.
7. Maternal lipopolysaccharide-induced inflammation during pregnancy programs impaired offspring innate immune responses / R.Beloosesky, N.Maravi, Z.Weiner [et al.] // Am. J. Obstet. & Gynecol. — 2010. — Vol. 203 (2). — P. 1851-1854.
8. Constipation in Pregnancy: Prevalence, Symptoms, and Risk Factors / C.S.Bradley, C.M.Kennedy, A.Turcea [et al.] // Obstet. & Gynecol. 2007. — Vol. 110 (6) — P. 1351-1357.
9. Endotoxin immunity and the development of the systemic inflammatory response syndrome in critically ill children / R.C.M.Stephens, K.Fidler, P.Wilson [et al.] // Intens. Care Med. — 2006. — Vol. 32 (2). — P. 286-294.

С.Л.Окладнікова, В.О.Білоглазов, Є.С.Крутіков, А.І.Гордієнко. Використання лактулози в комплексному лікуванні функціональних запорів у період гестації. Сімферополь, Україна.

Ключові слова: дисфункція товстого кишечника, антиендоксинний імунітет, вагітні.

Метою цього дослідження було вивчення впливу препарату лактулози на перебіг функціональних запорів у вагітних, а також на деякі показники антиендоксинного імунітету. Проведено обстеження та лікування 43 вагітних жінок, які страждають функціональними запорами. Виявлено, що у пацієнток, які отримували лактулозу як послаблюючий засіб, усуваються не тільки клінічні прояви запору, а й нівелюється дисбаланс у системі антиендоксинного імунітету, а саме: знижується патологічно підвищений IgM, відновлюється рівень сироваткового IgA, зростають фагоцитарний індекс та фагоцитарне число, які характеризують активність гранулоцитів периферичної крові.

S.L.Okladnikova, V.A.Beloglazov, E.S.Krutikov, A.I.Gordienko. Lactulose use in complex treatment of the functional constipation during gestation. Simferopol, Ukraine.

Key words: dysfunction of thick intestine, antiendotoxin immunity, pregnant.

The purpose of this study was to investigate the influence of lactulose on functional constipation in pregnancy, and on some indicators of antiendotoxin immunity. We examined and treated 43 pregnant women with functional constipation. It was found that in patients treated with lactulose as a laxative, not only the clinical manifestations of constipation were eliminated, but offset by disbalance in the antiendotoxin immunity. Namely, the reduced pathologically increased IgM, restored levels of serum IgA, increase phagocytic index and phagocytic number, characterizing the activity of peripheral blood granulocytes.

Надійшла до редакції 14.01.2012 р.