

Министерство здравоохранения
Донецкой Народной Республики
ГОСУДАРСТВЕННАЯ ОБРАЗОВАТЕЛЬНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ
ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ДОНЕЦКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ М. ГОРЬКОГО»

На правах рукописи

УДК 618.3/5-08:616.61/.62-008.22

Роговой Алексей Николаевич
ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫЙ ПОДХОД
К ВЕДЕНИЮ БЕРЕМЕННОСТИ И РОДОВ У ЖЕНЩИН С
ОБСТРУКЦИЕЙ МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ

14.01.01. – акушерство и гинекология

Диссертация

на соискание ученой степени кандидата наук

Научный руководитель:
член-корреспондент НАМН Украины,
доктор медицинских наук, профессор
Чайка Владимир Кириллович

Экземпляр диссертации идентичен
по содержанию другим
экземплярам, которые представлены
в диссертационный Совет.

Ученый секретарь
диссертационного совета
Д 01.009.01,
к.м.н. Вустенко В.В.

2020

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ И РОДОВ У ЖЕНЩИН С ОБСТРУКЦИЕЙ МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	11
1.1. Этиология, эпидемиология и патогенез обструктивного пиелонефрита у беременных.....	11
1.2. Современные подходы к лечению обструктивного пиелонефрита у беременных.....	19
1.3. Озонотерапия как дополнительный метод лечения при ведении беременных с обструкцией мочевыводящих путей.....	29
ГЛАВА 2. МЕТОДОЛОГИЯ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	41
2.1. Дизайн исследования.....	41
2.2. Методы исследования.....	44
2.3. Методы лечения, применяемые в данном исследовании.....	52
ГЛАВА 3. ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ И РОДОВ У ЖЕНЩИН С ОБСТРУКЦИЕЙ МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ (РЕТРОСПЕКТИВНЫЙ АНАЛИЗ)	54
ГЛАВА 4. КЛИНИКО-ТЕОРЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ ОЗОНОТЕРАПИИ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БЕРЕМЕННЫХ С ОБСТРУКЦИЕЙ МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ	66
4.1. Клиническая характеристика пациенток, включенных в проспективное исследование.....	66
4.2. Некоторые показатели гомеостаза у пациенток с обструкцией мочевыводящих путей	76
4.3. Особенности микрофлоры мочевыводящих путей и влагалища у женщин с обструкцией мочевыводящих путей	79

4.4. Состояние отдельных звеньев клеточного и гуморального иммунитета у женщин с обструкцией мочевыводящих путей	85
4.5. Уродинамические показатели функции почек женщин с обструкцией мочевыводящих путей	88
4.6. Оценка состояния внутриутробного плода у пациенток с обструкцией мочевыводящих путей в динамике лечения.....	96
ГЛАВА 5. АЛГОРИТМ ВЕДЕНИЯ БЕРЕМЕННЫХ С ОБСТРУКЦИЕЙ МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ И ОЦЕНКА ЕГО ЭФФЕКТИВНОСТИ.....	100
5.1. Особенности предложенного алгоритма ведения беременных с обструкцией мочевыводящих путей	100
5.2. Влияние озонотерапии на иммунитет, систему гемостаза и состояние внутриутробного плода у беременных с обструкцией мочевыводящих путей	105
5.3. Эффективность предложенного алгоритма профилактики и лечения обструктивного пиелонефрита у беременных.....	115
5.4. Оценка отдаленных результатов ведения беременных с обструкцией мочевыводящих путей	119
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	125
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	151
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	153

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность работы. Состояние здоровья женщины в прегравидарном периоде имеет большое значение для нормального течения беременности, родов и послеродового периода. Помимо осложнений, непосредственно связанных с репродуктивной системой беременной, немаловажную роль играют и обострения хронических заболеваний в гестационном периоде. Среди экстрагенитальной патологии у беременных заболевания почек занимают второе место после сердечно-сосудистой патологии [1]. При наличии исходной, даже компенсированной патологии мочевыводящих путей (МВП), требования, предъявляемые беременностью к организму женщины, могут выйти за рамки компенсаторно-приспособительных реакций, привести к ухудшению или прогрессированию основного заболевания, развитию осложнений как во время беременности, так и в послеродовом периоде [1, 4–7, 10, 18–25].

За последние годы частота патологии почек при беременности, согласно данным МЗ РФ и Украины, выросла с 1,6 до 8,2 % [2, 3]. Несмотря на значительные достижения современного акушерства в профилактике, диагностике и лечении заболеваний МВП у беременных, большое количество научных работ, предлагающих множество различных методов лечения этой патологии, проблема заболеваний МВП, перенесенных во время беременности, остается актуальной и в настоящее время. Среди них у беременных на первом месте стоит пиелонефрит, который у 80 % женщин возникает на фоне мочекаменной болезни (МКБ).

По данным Ю.Г. Аляева, чаще встречается вторичный (обструктивный) пиелонефрит – до 84 % [5]. Пиелонефрит оказывает неблагоприятное влияние на течение беременности и состояние плода: отмечается увеличение частоты гестозов, угрозы прерывания беременности, преждевременных родов, хронической плацентарной недостаточности, задержки внутриутробного развития и внутриутробного инфицирования плода, осложненного периода адаптации у новорожденного [5].

Изолированное наличие МКБ не является опасным, но обструкция мочевыводящих путей (ОМП) может привести к блоку почки, что на фоне хронического или гестационного пиелонефрита вызывает серьезные осложнения вплоть до развития уросепсиса [6].

Согласно данным литературы, односторонняя ОМП встречается у 80 % беременных, двухсторонняя – у 20 % беременных [4–8, 33–36]. Поскольку обструкция мочевыводящих путей в основном возникает во 2-й половине беременности и требует неотложных мероприятий, встает вопрос об экстренном родоразрешении, что влечет за собой проблемы выхаживания недоношенных детей [9].

Сложность вышеуказанной проблемы заключается в том, что, с одной стороны, современное акушерство имеет в своем арсенале огромный резерв антибактериальных, дезинтоксикационных, антисептических, иммуностимулирующих и других препаратов для лечения этих осложнений беременности [6–8, 17–19]. С другой стороны, у беременных разрешено к применению очень ограниченное количество антибиотиков. В связи с частыми обострениями пиелонефрита на фоне МКБ и длительного применения одних и тех же антибактериальных препаратов у многих женщин наблюдаются аллергические реакции или формируется мультирезистентность микрофлоры к антибиотикам. Все это требует применения дополнительных к антибиотикотерапии методов лечения [9–13, 16–18].

В последнее время появилось много сообщений о положительном эффекте озонотерапии при лечении многих патологических процессов при беременности, в частности, гестационного пиелонефрита, а также о безопасности медицинского озона для внутриутробного плода [15–17, 27, 115]. Однако исследований применения медицинского озона у беременных с обструктивным пиелонефритом не проводилось.

Все вышеизложенное подтверждает актуальность выполнения наших исследований, направленных на поиск новых путей борьбы с обструктивным пиелонефритом и профилактику перинатальных осложнений, разработку

критериев ведения беременности и родов у пациенток с данной патологией и оценку их эффективности.

Связь работы с научными программами, планами, темами. Диссертация выполнена в ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО согласно основного плана НИР ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО и является фрагментом комплексной темы кафедры акушерства, гинекологии, перинатологии, детской и подростковой гинекологии ФИПО "Разработать и внедрить инновационные методы ранней диагностики, лечения, профилактики нарушений гомеостаза и полиорганной недостаточности у беременных, рожениц и родильниц с акушерскими осложнениями" (шифр темы 16.09.33). Соискатель был соисполнителем данной темы.

Цель исследования: снижение частоты перинатальных и акушерских осложнений у беременных с обструкцией мочевыводящих путей с помощью применения дифференцированного подхода к выбору дренирующего пособия и включения озонотерапии в комплекс лечебных мероприятий.

Задачи исследования:

1. Провести ретроспективный анализ осложнений беременности и родов при обструкции мочевыводящих путей у беременных.
2. Провести проспективное комплексное обследование беременных с обструкцией мочевыводящих путей, изучить микробиоценоз мочевыводящих путей и влагалища, некоторые показатели гомеостаза, а также уродинамические показатели функционального состояния почек.
3. Обосновать применение озонотерапии в комплексном лечении беременных с обструкцией мочевыводящих путей.
4. Разработать дифференцированный алгоритм ведения беременности у пациенток с обструкцией мочевыводящих путей в зависимости от срока гестации и степени обструкции.
5. Оценить эффективность предложенного дифференцированного подхода к ведению беременности и родов у женщин с обструкцией мочевыводящих путей и внедрить его в практическую деятельность.

Объект исследования – обструкция мочевыводящих путей у беременных.

Предмет исследования – течение беременности и родов у пациенток с обструкцией МВП; микрофлора МВП и влагалища, биохимические и гемостазиологические показатели крови; показатели иммунитета.

Научная новизна полученных результатов. По результатам ретроспективного анализа были дополнены диагностические критерии оценки состояния мочевыводящих путей при их обструкции у женщин во время беременности.

В работе впервые были изучены особенности уродинамики у беременных с обструкцией мочевыводящих путей в зависимости от срока гестации и степени обструкции.

Изучено влияние медицинского озона на состояние мочевыводящих путей, гемодинамику у беременной с ОМП, а также состояние плода, дополнены знания о состоянии гомеостаза.

Были расширены дифференцированные подходы к применению различных урологических пособий при обструкции мочевыводящих путей у беременных в зависимости от степени обструкции, акушерской ситуации и состояния плода.

Дополнены схемы применения озонотерапии в комплексном лечении беременных с обструкцией мочевыводящих путей.

Была разработана новая схема комплексного лечения обструкции мочевыводящих путей у беременных, включающая выявление ОМП, выбор метода дренирующего пособия в зависимости от срока гестации и степени обструкции, применение озонотерапии в качестве дополнительного метода лечения, и оценена ее эффективность.

Теоретическая и практическая значимость работы. Для практикующих врачей акушеров-гинекологов разработан алгоритм ведения беременности и родов у женщин с обструкцией мочевыводящих путей. Совместно с врачами-урологами разработаны дополнительные критерии применения различных урологических пособий в случаях обструкции мочевыводящих путей у беременных.

Разработана схема применения озонотерапии и ее режимы у беременных с обструкцией мочевыводящих путей.

Методология и методы исследования. В процессе выполнения диссертации предпринято поэтапное, последовательное использование общенаучных и специальных методов исследования. Работа выполнена в соответствии с поставленными целью и задачами, для достижения и решения которых были использованы современные клинико-лабораторные, биохимические, бактериологические, функциональные, иммунологические и статистические методы исследования.

Положения, выносимые на защиту:

1. Основными осложнениями беременности и родов у пациенток с обструкцией мочевыводящих путей являются угроза преждевременных родов и развитие дистресса плода, которые ведут к досрочному родоразрешению и проблеме выхаживания недоношенных детей.

2. Иммуитет у женщин с обструкцией мочевыводящих путей характеризуется умеренно выраженной иммуносупрессией; снижением уровней IgA и IgG; значительным повышением уровней провоспалительных цитокинов И-1 β и TNF- α и относительным – уровня IgM.

3. Наиболее точными методами диагностики обструкции мочевыводящих путей у беременных являются: УЗИ с ЦДК выброса мочи из устьев мочеточников, фармакосонаграфический метод по Почерниковой–Стрельникову и радиоизотопная ренография.

4. Чрескожная пункционная нефростомия является предпочтительным методом дренирования при обструкции мочевыводящих путей у беременных в связи со стабильностью доступа, возможностью полного контроля дренажа и отсутствием дизурических явлений.

5. Применение озонотерапии в комплексном лечении обструкции мочевыводящих путей у беременных способствует активации иммунной системы; оказывает благотворный эффект на маточно-плацентарный и фетоплацентарный

кровоток, что проявляется в улучшении состояния плода и дает возможность безопасной пролонгации беременности и рождения здорового ребенка.

Степень достоверности и апробация результатов. Достоверность результатов исследования определяется достаточным объемом и корректным формированием изучаемых выборок, применением принципов, технологий и методов доказательной медицины, достаточной информативностью современных методов обследования, адекватностью математических методов обработки данных поставленным задачам. Сформулированные выводы и рекомендации аргументированы, логически вытекают из результатов исследования.

Основные положения диссертации были представлены и обсуждены на международных научно-практических конференциях: 1-ом Республиканском съезде врачей ДНР (г. Донецк, 2016); I Международном медицинском форуме Донбасса «Наука побеждать...болезнь» (г. Донецк, 2017); научно-практической конференции «Роль гемостатических субстанций в акушерской практике» (г. Донецк, 2017); научно-практической конференции «Безопасное материнство: современные взгляды и возможности» (г. Донецк, 2017); научно-практической конференции «Репродуктивное здоровье семьи – актуальная проблема здравоохранения республики» (г. Донецк, 2018); IV научно-практической конференции «Лечебный гемаферез и экстракорпоральная гемокоррекция: достижения и надежды» (г. Самара, 2019).

Внедрение результатов исследования. Результаты исследования внедрены в ДОНЕЦКОМ РЕСПУБЛИКАНСКОМ ЦЕНТРЕ ОХРАНЫ МАТЕРИНСТВА И ДЕТСТВА (ДРЦОМД), ДОНЕЦКОМ КЛИНИЧЕСКОМ ТЕРРИТОРИАЛЬНОМ МЕДИЦИНСКОМ ОБЪЕДИНЕНИИ (ДоКТМО), ЦГКБ №6 г. Донецка, а также в процесс обучения врачей-акушеров-гинекологов (слушателей ФИПО, врачей-интернов, ординаторов) и врачей общей практики – семейных врачей в ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО.

Личный вклад соискателя. Диссертант самостоятельно проанализировал источники литературы, посвященные проблеме влияния обструкции мочевыводящих путей на течение беременности и родов. Автор обозначил цель и

задачи научной работы, сформулировал концепцию исследования. Диссертант провел клиническое, инструментально-лабораторное исследование с дальнейшей интерпретацией данных. Разработаны лечебно-профилактические подходы с применением озонотерапии для комплексного лечения беременных с обструкцией МВП. Автор самостоятельно провел статистическую обработку материала, сформулировал выводы и практические рекомендации, а также обеспечил их внедрение в лечебно-профилактические учреждения.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 6 научных работ, в том числе 4 статьи в журналах, включенных в перечень рецензируемых научных изданий ДНР, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук.

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 164 страницах печатного текста. Состоит из введения, обзора литературы, описания методологии и методов исследования, трех глав собственных исследований, заключения с выводами и практическими рекомендациями. Основной текст занимает 144 страницы. Библиографический указатель содержит 116 источников, в том числе 69 отечественных и 47 иностранных. Диссертация иллюстрирована 19 рисунками и 23 таблицами.

ГЛАВА 1**ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ И РОДОВ У ЖЕНЩИН
С ОБСТРУКЦИЕЙ МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ
(ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)****1.1. Этиология, эпидемиология и патогенез
обструктивного пиелонефрита беременных**

Как известно, при беременности все органы и системы женщины работают в условиях повышенной напряженности, и большое значение при этом имеет исходное состояние здоровья беременной. В частности, существенно увеличивается нагрузка на почки, что повышает риск возникновения и развития тяжелых осложнений, как со стороны матери, так и со стороны плода [4, 6, 8].

Во время беременности под действием прогестерона в мочевыделительной системе у женщин происходят следующие изменения. В клетках сосудистого эндотелия повышается синтез вазодилатирующих факторов (простациклина и оксида азота), что приводит к снижению системного сосудистого сопротивления, усилению периферической вазодилатации, снижению артериального (АД) и повышению пульсового давления [5]. Вследствие этого повышается почечный плазмоток и скорость клубочковой фильтрации (СКФ). Нормальные значения СКФ у беременных уже на ранних сроках составляют 120–150 мл/мин, поэтому нормальный уровень креатинина в сыворотке крови оказывается более низким, чем до беременности (65 мкмоль/л в I триместре, 51 мкмоль/л – во II триместре, 47 мкмоль/л – в III триместре). Соответственно показатели, считающиеся нормальными для небеременных (80 мкмоль/л), могут во время беременности свидетельствовать о нарушении функции почек, что требует более тщательного дообследования. В то же время повышение скорости клубочковой фильтрации приводит к гиперцитратурии, усиленной экскреции магния, глюкозаминогликанов, уромодулина и нефрокальцина, что создает

благоприятные условия для образования мочевых камней с адгезирующимися на них в виде биопленок микроорганизмами [14].

Дилатация собирательной системы почек, развивающаяся под влиянием прогестерона, может появляться уже с 8-й недели беременности и отмечается к 20-й неделе у 90 % женщин [10]. Более выраженные изменения отмечаются в правой почке, причиной чего является сдавление правого мочеточника увеличенной беременной маткой. Это может приводить к появлению болей, развитию бессимптомной бактериурии или пиелонефрита, ухудшению функции почек, блоку почки и иногда требует установки мочеточниковых стентов. В половине случаев дилатация собирательной системы почки подвергается обратному развитию в течение 48 ч после родоразрешения, однако может сохраняться в некоторых случаях до 12 недель после родов [4, 8].

Особенности анатомического строения уретры у женщин, а также близость к входу во влагалище способствуют тому, что вагинальная инфекция попадает в мочеиспускательный канал, и происходит ее распространение по восходящему пути [11, 17, 18].

У беременных с почечной патологией наиболее часто встречается пиелонефрит – от 12 до 33,8 %, гломерулонефрит – у 0,1–0,2 %, МКБ – у 0,2–0,8 % [1–4, 19, 31]. Орджоникидзе Н.В. приводит данные, что если бессимптомная бактериурия остается нелеченной в течение беременности, пиелонефрит может развиться в 20–40 % случаев, что в 3–4 раза выше, чем вне беременности [29].

Пиелонефрит представляет собой неспецифический инфекционно-воспалительный процесс, в который вовлекаются чашечно-лоханочная система и паренхима почки, прежде всего ее интерстициальная ткань. Женщины молодого и среднего возраста страдают пиелонефритом в 5 раз чаще, чем мужчины [32].

Пиелонефрит делят на острый и хронический, первичный и вторичный [4].

Первичный (необструктивный) пиелонефрит развивается при отсутствии обструкции верхних мочевых путей. Вторичный (обструктивный) пиелонефрит развивается на фоне нарушенного оттока мочи из верхних мочевых путей

вследствие их обструкции или сдавления извне. По данным Ю.Г. Аляева, чаще встречается вторичный (обструктивный) пиелонефрит – до 84 % [5].

Пиелонефрит оказывает неблагоприятное влияние на течение беременности и состояние плода: отмечается увеличение частоты гестоза разной степени тяжести, угрозы прерывания беременности, преждевременных родов, хронической плацентарной недостаточности, задержки внутриутробного развития плода, внутриутробного инфицирования и осложненного периода адаптации у новорожденного [4, 6–9, 11–13, 15–18].

Согласно литературным данным, возбудителями пиелонефрита в основном (90 %) являются грамотрицательные микроорганизмы, из них 65 % представлены группой энтеробактерий (*Escherichia coli*, *Clebsiella* spp., *Proteus* spp.) и энтерококком (23 %) [1, 4, 6–12, 17–19]. У беременных в посевах мочи чаще отмечается рост кишечной палочки, тогда как у родильниц возбудителем пиелонефрита является, как правило, энтерококк. Реже встречаются *Staphylococcus*, *Pseudomonas aeruginosa* и др. В отделяемом из цервикального канала у родильниц с гестационным пиелонефритом в 20 % случаев обнаруживаются *Chlamidii*, в 34 % – *Gardnerellae*, в 46 % – грибы рода *Candida*, в 31 % случаев – *Ureaplasma*, в 10 % – *Mycoplasma genitalium* [12, 16, 17, 20–22]. Кроме того, в обострении пиелонефрита при беременности велика роль энтеровирусов, которые являются тератогенным фактором для почек плода и служат фоном для врожденных аномалий развития мочеполовой системы и воспалительных заболеваний почек новорожденных [1, 23].

Инфекционные агенты могут попасть в почку тремя путями [7]:

- 1) гематогенным – при наличии первичных очагов воспаления в органах мочеполовой системы (сальпингоофорит, цистит и др.) или других органах (тонзиллит, синусит, кариозные зубы, бронхит, фурункулез и др.);
- 2) восходящим – уриногенным (по просвету мочеточника);
- 3) лимфогенным.

Развитию пиелонефрита у беременных способствуют: анатомо-физиологические особенности: широкая и короткая уретра, опущение стенок

влагалища; нарушение уродинамики верхних мочевыводящих путей, измененный гормональный фон, повышенная сексуальная активность, физиологическая иммуносупрессия во время беременности, воспалительные заболевания гениталий, бессимптомная бактериурия и применение оральных контрацептивов до беременности, оказывающих иммуносупрессивное действие [8, 24, 25].

По мнению Н.А. Лопаткина, гипотония мочеточников и почечных лоханок во время беременности может быть следствием как действия прогестерона, так нарушения коллоидного равновесия ионов натрия и калия [14]. Также имеет значение механический фактор – давление беременной матки на гипотоничный мочеточник, способствующее усилению изменений в нем. Понижение тонуса стенок мочеточника приводит к застою мочи в них и в лоханках и способствует инфицированию. Во второй половине беременности переполненная и расширенная почечная лоханка периодически сдавливает почечную вену, вызывая изменения оттока мочи, гипоксию, что способствует развитию гнойно-воспалительного процесса.

Кроме того, автор утверждает, что расширение верхних мочевых путей при беременности связано с синдромом правой яичниковой вены. В связи с тем, что мочеточник и яичниковая вена имеют общую соединительнотканную оболочку, при увеличении вены в диаметре и повышении давления в ней правый мочеточник сдавливается в средней трети, нарушая отток мочи, что проявляется дискинезией верхних мочевых путей и их гипотонией, а затем ретенционными изменениями [14].

Экспериментальные исследования, проведенные Ю.А. Пытелем и И.И. Золотаревым, показали воздействие гормонов на мочевые пути [8]. В эксперименте на животных исследователи воспроизводили модели острого и хронического пиелонефрита путем расстройства уродинамики верхних мочевыводящих путей насыщением организма эстрогеном, прогестероном и глюкокортикоидами. Было установлено, что высокий уровень прогестерона усиливает активность β -рецепторов и приводит к гипотонии и дискинезии

верхних мочевыводящих путей. При высоком содержании эстрадиола отмечалось снижение α -рецепторной активности. Комплексное воздействие прогестерона и эстрадиола уравнивает в организме женщины их противоположную направленность на α - и β - рецепторы. При изменении этого равновесия возникает расстройство уродинамики.

Однако, дальнейшее изучение этого вопроса установило, что в нарушении оттока мочи и развитии пиелонефрита гормональному фактору принадлежит второстепенная, фоновая роль. Наиболее тяжелым течением пиелонефрита бывает при сочетании его с мочекаменной болезнью, аномалиями развития мочевыделительных органов и наличием единственной почки. Нарушение баланса гормонов беременности может привести к пиелонефриту при наличии других неблагоприятных факторов – инфекции, переохлаждения и др., тогда как ведущую роль в нарушении пассажа мочи играют такие факторы, как смещение беременной матки в сторону и сдавливание ею преимущественно правого мочеточника, сдавливание мочеточника варикозно расширенной правой яичниковой веной, а также уролитиаз [8, 19, 29].

Мочекаменная болезнь (МКБ) или уролитиаз по частоте распространения среди урологических больных занимает второе место после неспецифических воспалительных заболеваний почек и мочевых путей [30]. МКБ встречается во всех странах мира, и ее распространенность зависит от климатических условий, образа жизни, географического фактора. Так, в Донецком регионе наблюдается высокая распространенность МКБ по сравнению с другими регионами и странами – 5,3 % на 10.000 населения [30], в то время как в Германии частота заболеваемости мочекаменной болезнью составляет 0,54 %, а в Швеции – 0,5 % [28, 31]. Это может быть напрямую связано с употреблением в нашей республике воды с повышенным содержанием солей кальция и магния, так называемой «жесткой воды», что способствует камнеобразованию в почках и в желчном пузыре.

На Украине распространенность МКБ составляет 775,1 на 100 тыс. населения, заболеваемость — 179,1 на 100 тыс. населения [3]. Наиболее высокий

уровень заболеваемости органов мочеполовой системы в 2013 г. отмечался в центральных и восточных областях: в г. Киеве – 7164, в Днепропетровской области – 7139 случаев на 100 тыс. человек населения. Самая низкая частота патологии урогенитального тракта была зафиксирована в западных и южных регионах: в Закарпатской области – 2792, в Одессе – 2020 случаев соответственно [3]. В России абсолютное число зарегистрированных больных с МКБ в 2009 г. составило 738 130, т.е. 520,2 на 100 000 населения [32], а уже в 2011 г. этот показатель составил 533,9 на 100 000 населения, т.е. отмечается тенденция к росту заболеваемости мочекаменной болезнью [2]

Камни мочевыводящих путей встречаются у 0,1–0,4 % беременных в мире и 0,1–0,2 % в нашем регионе [1, 12, 30, 116]. Как отмечает О.В. Козина, беременность не является фактором риска мочекаменной болезни, т.к. с увеличением числа беременностей заболеваемость мочекаменной болезнью не увеличивается [33].

Причинами МКБ являются инфекция мочевыводящих путей, пиелонефрит, а также нарушение обменных процессов в организме и местные изменения в мочевой системе, приводящие к образованию камней в ЧЛС почек и мочевыводящих путях. Такие изменения обусловлены сложившимися условиями современной жизни: гиподинамией, ведущей к нарушению фосфорно-кальциевого обмена; обилием пуринов в пище, следствием чего являются гиперурикемия и гиперурикозурия [12, 29].

При образовании конкрементов происходит выпадение кристаллов солей из перенасыщенного раствора, каковым является моча. Тем не менее, по мнению М.М. Шехтмана, как бы ни был перенасыщен раствор, кристаллы образуются не всегда [34]. Моча – сложная биологическая жидкость, в которой наряду с минеральными компонентами присутствуют органические гидрофильные коллоиды, не выпадающие в осадок и препятствующие кристаллизации солей, таким образом выполняющие защитную функцию [14, 33].

Защитными коллоидами являются мукополисахариды, к которым относятся хондроитинсерная и гиалуроновая кислоты, кератосульфат и др.

Кроме того, в моче содержатся гидрофобные коллоиды (мукопротеины), легко выпадающие в осадок и способствующие склеиванию кристаллов между собой. Таким образом, ядро будущего камня, обладающее высоким поверхностным натяжением, является центром притяжения кристаллов и нестабильных коллоидов. Ядром конкремента могут стать сгусток фибрина, клеточный детрит, бактерии [13, 29, 30].

Большая роль в происхождении мочевых камней принадлежит инфекции, которая может локализоваться в интерстициальной ткани почки (при пиелонефрите). Инфекция способствует образованию камней, а камни, травмируя мочевые пути и нарушая уродинамику, облегчают распространение инфекции и развитие пиелонефрита. Хронический пиелонефрит осложняется мочекаменной болезнью у 70–85 % больных, а к мочекаменной болезни инфекция присоединяется у 60–80 % больных [29, 35].

В работе Р.М. Агабабова приводятся сведения, что инфекция нижних отделов мочевыводящих путей способствует образованию кальцификатов в плаценте [38]. Так, при изучении плацент родильниц с бессимптомной бактериурией и циститом во время беременности были зафиксированы инволютивно-дистрофические изменения в виде отложения материнского фибриноида у 25 % женщин с бессимптомной бактериурией и у 34 % – с циститом; гемодинамические нарушения в виде некроза ворсин плаценты и «псевдоинфарктов» – у 14 и 23 % родильниц.

При электронномикроскопическом исследовании кальцификатов плаценты автором была установлена роль кальцинированных нанобактерий в их формировании. В этом исследовании кальцинированные нанобактерии были выявлены не только во внеклеточном матриксе, но и в ранее неизвестных микрополостях, внутри которых проходил дальнейший рост кальциевых отложений. Было отмечено, что подобные структуры не были выявлены в здоровых участках плаценты без кальцификатов. Локальное повышение плотности ткани плаценты рядом с микрополостями снижает скорость газообмена между кровью матери и плодом, что приводит к развитию дисфункции плаценты,

внутриутробной гипоксии плода и может индуцировать задержку роста плода и его органов. Таким образом, автор утверждает то, что одним из ведущих звеньев патогенеза перинатальных осложнений у женщин с инфекцией мочевыводящих путей является нарушение структуры и функции плаценты инфекционными агентами, в частности, нанобактериями и условнопатогенной флорой с дальнейшим развитием плацентарной дисфункции [38].

Никольская И.Г. и Новикова С.В. сообщают, что в настоящее время общепризнанной является морфологическая классификация мочевых камней [36]. Чаще всего (60–80 %) встречаются конкременты из неорганических соединений кальция – кальциевый уролитиаз (оксалатный и фосфатный). Реже встречаются камни, состоящие из мочевой кислоты и ее солей (уратный уролитиаз) – в 7–15 % случаев; магнийсодержащие камни (струвитный уролитиаз) – в 7–10 %. Наиболее редкими (1–3 %) являются белковые камни (цистиновый уролитиаз).

Лопаткин Н.А. указывает на определенные особенности камнеобразования в почках у женщин [14]. Так, у них, по сравнению с мужчинами, большую роль в этом процессе играет мочевиная инфекция, пиелонефрит, и меньшую – обменные нарушения. Вследствие этого состав конкрементов у женщин специфичен: чаще встречаются фосфатные камни, вызванные бактериями, разлагающими мочевины.

По мнению Р.Шрайера, многие хронические заболевания почек в течение длительного периода времени протекают почти бессимптомно, сопровождаясь скудной клинической и лабораторной симптоматикой, представленной умеренной артериальной гипертензией, микрогематурией, незначительной альбуминурией до тех пор, пока на их фоне не сформируется мочекаменная болезнь [37].

Во время беременности макрогематурии почти не бывает благодаря расширению мочеточников и гиперплазии их мышечного слоя. Именно по этой причине в период гестации происходит спонтанное отхождение камней (после

34 недели беременности камни отходят реже), а после родов камни вновь начинают отходить.

Уролитиаз у беременных предрасполагает к нарушению уродинамики и развитию пиелонефрита. Пиелонефрит на фоне мочекаменной болезни возникает уже в I триместре (некалькулезный пиелонефрит развивается со II триместра), хронический пиелонефрит встречается у 80 % больных уролитиазом [1, 29]. Во время беременности течение МКБ ухудшается у каждой третьей больной (учащение приступов колики, присоединение пиелонефрита).

Мочекаменная болезнь чаще всего не возникает во время беременности, но ее клинические признаки могут стать отчетливо выраженными, если ранее заболевание протекало латентно. Этому способствует ускоренный рост камней во время беременности вследствие физиологических особенностей мочевой системы, более благоприятные условия для перехода камня в мочеточник и сравнительная легкость присоединения инфекции [29, 33].

Как правило, мочекаменная болезнь не является противопоказанием к пролонгированию беременности, поскольку, как правило, не оказывает существенного влияния на течение беременности и состояние плода. Беременность противопоказана только в случае возникновения почечной недостаточности, которая в период гестации встречается редко.

При присоединении сепсиса, частых приступах почечной колики на фоне мочекаменной болезни, риске развития тяжелой преэклампсии, не поддающейся медикаментозной коррекции, фетоплацентарной дисфункции беременность рекомендуется прервать [35].

1.2. Современные подходы к лечению обструктивного пиелонефрита у беременных

В настоящее время в литературе нет единого мнения по поводу тактики ведения беременных с обструкцией мочевыводящих путей. Большинство авторов с целью пролонгации беременности предлагают использовать различные

методы устранения обтурации [29, 33–36, 100, 101]. Для возобновления уродинамики используются как консервативные, так и оперативные методы дренирования верхних мочевыводящих путей (ВМП).

К консервативным методам относятся позиционный дренаж и медикаментозное лечение (инфузионная, антибактериальная, спазмолитическая и обезболивающая терапия), а также наблюдение с ежедневным ультразвуковым мониторингом состояния верхних мочевыводящих путей. Однако Лопаткин Н.А. приводит данные, что позиционное дренирование в 70–75 % случаев не приводит к адекватному восстановлению уродинамики, что может способствовать хронизации воспалительного процесса в почках и увеличению числа рецидивов пиелонефрита [39, 44].

Существуют различные инструментальные способы дренирования почки: установка временного мочевыводящего катетера, мочеточниковое стентирование и чрескожное пункционное дренирование почки. Эти методы позволяют устранить блок почки, имеют свои показания и противопоказания, и нет единого мнения, какой метод лучше, в какие сроки беременности какой из методов наиболее оптимален, а также какие способы родоразрешения наиболее предпочтительны в той или иной ситуации [34, 35, 37, 44–56, 61–69, 101].

При выборе метода дренирования верхних мочевыводящих путей необходимо учитывать мнения уролога и пациентки, наличие соответствующих условий и оборудования.

В связи с этим, определенный интерес представляет работа А.Г. Коцаря, в которой он сообщает о разработке математической модели и вычислительных алгоритмов прогнозирования, диагностики и лечения МКБ различными методиками [42]. В дальнейшем его исследования привели к появлению автоматизированной системы поддержки принятия решения о необходимости и способе дренирования почки, учитывающей большое количество разных параметров, среди которых размер камня, его локализация, химический состав, форма тени камня и многие другие, включая и беременность [43]. Как свидетельствует автор, предложенные математические модели по выбору метода

лечения мочекаменной болезни позволяют рассчитывать показатели уверенности в принятии решений по лечебной тактике при МКБ, позволяющие с эффективностью от 0,88 до 0,95 объективно определять оптимальный метод элиминации конкремента, целесообразность и способ ургентной деривации мочи из чашечно-лоханочной системы почек.

Медицинские экспертные системы позволяют врачу не только проверять собственные диагностические предположения, но и обращаться к компьютеру за консультацией в трудных диагностических случаях; они применяются для решения неформализованных проблем в слабоструктурированных и неструктурированных областях [43]. Кроме того, эта система позволяет учитывать достоинства и недостатки различных методов дренирования верхних мочевыводящих путей.

Так, существенным недостатком временной катетеризации является отсутствие надежной фиксации катетера, невозможность длительного дренирования, обсеменение мочевого системы внутрибольничной микрофлорой, что увеличивает число гнойно-воспалительных и акушерских осложнений [39, 44–46, 54].

С точки зрения ряда авторов, наиболее оптимальным считается использование самофиксирующегося катетера-стента, что позволяет избежать указанных осложнений [39–41, 48–53].

Кроме того, проблемным вопросом на данный момент остается определение срока и длительности дренирования верхних мочевыводящих путей у беременных с обструктивным пиелонефритом. Некоторые исследователи предлагают удалять стент на 1–2 неделю послеродового периода [62–65]. В то же время известно, что возобновление тонуса верхних мочевыводящих путей у здоровых женщин происходит на 6–8-й неделе после родов, что обусловлено комплексом гормональных и нейрогуморальных факторов [38].

Шехтман М.М. обоснованно считает необходимым более длительное дренирование ВМП у беременных с обструктивным пиелонефритом (до 6–8 недель после родов) [34].

Барковский Б.Е. сообщает, что использование позиционного дренирования и временного мочеточникового катетера при обструктивном пиелонефрите сопровождается формированием резистентности микрофлоры к антибиотикам, увеличением частоты выявления в моче грампозитивных микроорганизмов при отсутствии подобных изменений в группе больных с катетером-стентом [40]. Также этот автор приводит данные, что при использовании катетера-стента эффективность комплексной терапии составляет 89,7 %, при этом на 27,9 % уменьшается риск развития хронического пиелонефрита.

По мнению, Лопаткина Н.А., срочное дренирование ВМП для восстановления нарушенного оттока мочи из почки требуется при таком неотложном состоянии, как обструктивная уропатия беременных, увеличивающая риск развития обструктивного пиелонефрита [39].

Среди показаний к срочному дренированию верхних мочевыводящих путей также выделяют [39, 43, 44, 46–48, 115]:

- признаки острого пиелонефрита при МКБ с гипертермией;
- некупируемую почечную колику;
- поликистоз почек;
- крупный (более 1 см в одном измерении) камень;
- мочекаменная болезнь в первые трое суток обструкции при отсутствии признаков воспалительных изменений в паренхиме почки, которые могут быть диагностированы по совокупности клинических, лабораторных данных, результатов УЗИ и магнитно-резонансной томографии;
- двустороннее поражение верхних мочевыводящих путей;
- сопутствующие акушерские осложнения (многоводие, многоплодие);
- обезвоживание при многократной повторяющейся рвоте;
- наличие одной функционирующей почки;
- хроническую почечную недостаточность.

Кроме того, дренирование верхних мочевыводящих путей выполняется в случае отсутствия эффекта от консервативного лечения [4, 52–55].

При возникновении обструктивной уropатии у беременных используют такие методы дренирования ВМП, как установка мочеточникового катетера-стента и наложение пункционной нефростомы.

Проведение чрескожной пункционной нефростомии (ЧПНС) предпочтительно при множественных и/или крупных камнях верхних мочевыводящих путей, остром инфекционном процессе с подозрением на деструктивные изменения органа, двустороннем поражении, врожденных аномалиях мочевой системы, добавочного нижнеполярного сосуда почек, окклюзии ВМП на фоне гестоза, функционирующем почечном трансплантате в первом триместре или к концу третьего триместра беременности [44–46, 55–61].

С точки зрения Гогоуленко О.В., ЧПНС можно рекомендовать как первый этап лечения обструкции верхних мочевыводящих путей [67]. Однако операция осуществляется под рентгеноскопическим контролем, что ограничивает ее выполнение в период гестации, поэтому беременным, как правило, устанавливают double-J (J-J)-стенты [68].

В случае диагностики деструктивных изменений в паренхиме почки выполняется люмботомия с декапсуляцией почки и наложением нефростомы. При явных гнойно-деструктивных, визуально подтвержденных в ходе операции изменениях паренхиматозного слоя почки показана нефрэктомия [69].

Установка наружного мочеточникового катетера оправдана в следующих случаях:

- непродолжительное (до двух–трех суток) дренирование почки и/или необходимость контроля мочи и отдельного измерения диуреза;
- после удаления камня мочеточника при уретероскопии, если в области локализации удаленного камня отсутствует отек или воспалительные изменения стенки мочеточника.

Установка катетера-стента мочеточника – малоинвазивная урологическая операция, которая у беременных проводится трансуретральным (ретроградным) путем при цистоскопии под УЗ-контролем. В случае необходимого дополнительного визуального контроля при обнаружении препятствия во время

катетеризации мочеочника применяется уретероскопия. Необходимым условием выполнения процедуры является оказание анестезиологического пособия [62, 66].

Стентирование мочеочников имеет как преимущества, так и недостатки [68–72]. Из преимуществ можно указать меньший риск дренажной внутрибольничной инфекции, отсутствие наружных дренажных трубок и мочеочников, что повышает благоприятный прогноз при родоразрешении [49, 50, 61].

Среди недостатков (осложнений) внутреннего стентирования – возможность развития пузырно-мочеочникового рефлюкса, дизурия, связанная с раздражением дистальным концом стента шейки мочевого пузыря, индивидуальная непереносимость стента и ряд других осложнений [4, 51, 70].

Kawahara T. обращает внимание, что во время беременности ввиду изменений физико-химических свойств мочи может увеличиваться частота самых грозных осложнений стентирования, к которым относятся обструкция, инкрустация, инфицирование стентов, образование на них камней, травмы мочеочника при их установке/замене или извлечении [72].

Травмирование верхних мочевыводящих путей при замене или извлечении стента, как правило, происходит вследствие других осложнений: образования камней на катетере-стенте, присоединения инфекции, инкрустации, а также фрагментирования стента [68].

К другим осложнениям стентирования ВМП относятся пузырно-мочеочниковый рефлюкс, миграция стента, а также его обструкция. Пузырно-мочеочниковый рефлюкс при длительном нахождении стента может создавать условия для склеротических изменений почки и тем самым способствовать распространению инфекции восходящим путем, создавая риск возникновения осложненных форм пиелонефрита. При пузырно-мочеочниковом рефлюксе с развитием рефлюкс-пиелонефрита в мочевом пузыре проводятся следующие мероприятия: установка постоянного катетера, замена катетера-стента на модель с антирефлюксным клапаном на пузырном конце или выбор другого метода дренирования верхних мочевыводящих путей [34, 41, 54, 60].

Факторами риска миграции катетера-стента могут быть несоответствие размеров катетера-стента по длине или диаметру размерам мочеточника, специфика полимерных покрытий определенных моделей стентов, усиливающая их подвижность. Особую роль в миграции стента может играть срок беременности при его установке. Так, в первом триместре беременности риск миграции максимален, поскольку изменения диаметра мочеточников под воздействием физиологической перестройки организма проявляются позднее. По этой причине Y. Bozkurt, N. Penbegul, H. Soylemez предлагают осуществлять замену установленного в первом триместре катетера-стента, не дожидаясь истечения трехмесячного периода его пребывания в ВМП, через один месяц [73].

Обструкция мочеточника чаще всего обусловлена инкрустацией катетера-стента, гиперпластическим разрастанием слизистой мочеточника с образованием воспалительных стриктур у концов стента, адгезией воспалительного детрита или сгустка крови на поверхности или в просвете катетера-стента. Наличие в моче патогенных микроорганизмов и протеинурия увеличивают адгезию солей к поверхности стента.

Большое значение имеют: временной эффект, соблюдение специфической диеты при МКБ, разработанной на основании химического состава возможных факторов литогенеза [74, 75]. Rabani S.M. утверждает, что инкрустация почечного конца катетера-стента делает невозможным его последующее извлечение ретроградным доступом при цистоскопии и становится показанием к многоэтапным чрескожным и/или трансвезикальным операциям после родоразрешения [76].

Особо значимым акушерским осложнением является колонизация стента бактериями с образованием антибиотикорезистентных бактериальных ассоциаций (биопленок) [77].

Вероятность реализации внутриутробной инфекции у новорожденных подтверждает целесообразность родоразрешения пациенток с установленными во время беременности катетерами-стентами в стационаре третьего уровня, где есть отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных.

Колонизация стента бактериями зависит от генетических адгезивных факторов самих патогенных микроорганизмов, иммунологических характеристик пациентки, а также от длительности стентирования и материала, использованного для покрытия стента [78, 79]. Колонизация может развиваться в течение нескольких часов или суток после установки, а вероятность микст- и/или микотической инфекции не зависит от вида урокультуры и прямо пропорциональна времени нахождения стента в ВМП [80].

Отрицательный ответ при бактериологическом исследовании мочи не означает полного отсутствия инфекции. Подтвержденная после извлечения инфицированность стентов часто протекает без симптомов инфекционно-воспалительных осложнений. Литогенез, спровоцированный таким образом, выступает фактором защиты бактерий в биопленке [72, 81]. Вследствие этого антибактериальная терапия в отношении колонизированных стентов может оказывать очень незначительный эффект. Акушерам и неонатологам следует знать эту специфику и всегда быть готовыми к высокой вероятности реализации внутриутробной инфекции новорожденных, включая развитие тяжелых форм, требующих проведения реанимационных мероприятий.

Серов В.Н. и соавт. предлагают решить эти проблемы с помощью применения специальных антирефлюксных катетеров-стентов или моно-J-стентов (то есть стентов, не имеющих пузырьного кольца), тщательного антропометрического подбора катетера-стента для конкретной больной по длине и диаметру, поведенческой профилактики пузырно-мочеточникового рефлюкса (режим учащенного мочеиспускания), динамический контроль бактериограмм мочи, проведение курсов антибактериальной терапии и профилактических курсов растительных уросептиков [82].

Согласно законам патофизиологии, наличие катетера-стента, как любого инородного тела, способствует развитию воспалительных и микроциркуляторных нарушений, отека и лейкоцитарной инфильтрации стенки мочеточника [58, 83, 84]. Выраженность этих нарушений зависит от биоинертности материала катетера-стента, степени колонизации его микроорганизмами и инкрустации, присоединения

обструкции, продолжительности стентирования. Пролонгированное нахождение стента может сопровождаться необратимыми склеротическими изменениями в стенке мочеточника. В этой связи необходим активный патронаж женскими консультациями пациенток с установленными катетерами-стентами в ВМП, а также динамический контроль функции почек [85].

Еще одно осложнение установки катетера-стента мочеточника – ирритативная (раздражающая) симптоматика. Дистальный отдел стента раздражает шейку мочевого пузыря, что ведет к дизурии, боли и дискомфорту в области мочевого пузыря и нижних отделов живота. Никольская И.Г. наблюдала усиление таких жалоб у некоторых беременных по мере прогрессирования гестации и прижатия головки плода к входу в малый таз и сделала выводы о том, что, вероятно, опускающаяся подлежащая часть еще более усиливает раздражение этих отделов [36]. Другой причиной, вызывающей эту симптоматику, может быть миграция стента.

При появлении ирритативной симптоматики показан УЗ-контроль расположения и функционирования катетера-стента. Кроме того, необходимо проследить за состоянием тонуса матки, провести дифференциальную диагностику этого осложнения с клинической картиной угрозы прерывания беременности, назначить с лечебной или профилактической целью курсы литокинетической и/или спазмолитической терапии [86].

В случае развития обструктивной уropатии на фоне МКБ в ранние сроки беременности с целью исключения длительного пребывания нефростомического дренажа или мочеточникового катетера-стента в современных условиях стало возможным выполнение контактной ретроградной уретеролитотрипсии, которая, согласно данным Гудкова А.В., является сравнительно безопасным методом лечения и позволяет достигнуть положительного результата в 96 % случаев [87].

Необходимость проведения данной операции определяется каждый раз индивидуально совместно с акушером и анестезиологом и зависит от наличия соответствующей аппаратуры, квалификации уролога, срока гестации, а также осложнений беременности [63, 88–90].

Следовательно, среди всех осложнений стентирования мочеточников у беременных с мочекаменной болезнью наиболее тяжелыми являются те, которые ставят под сомнение возможность последующего извлечения стента ретроградным доступом с применением цистоскопии: камнеобразование на стенте, его миграция, инкрустация солями, фрагментация [36]. Подобные осложнения чаще всего обнаруживаются при МКБ и могут стать причиной многоэтапных урологических операций или даже нефрэктомии, что закономерно обосновывает необходимость проведения мероприятий по их профилактике.

Что касается качества жизни у пациенток с дренированными верхними мочевыводящими путями, то, согласно исследования Трапезниковой М.Ф., анализ показателей качества жизни респондентов с нефростомическим (наружным) дренажем и мочеточниковым стентом (внутренним дренажем) позволил достоверно установить, что наружное и внутреннее дренирование в равной степени ухудшают качество жизни пациентов [70, 91]. Однако показатели психологического компонента здоровья, а также ролевого, эмоционального и социального функционирования выше у пациентов с мочеточниковым стентом. Кроме того, при длительном дренировании верхних мочевыводящих путей (от 1 до 6 мес.) качество жизни пациентов со стентом было оценено выше, чем после проведения чрескожной пункционной нефростомии [92].

Таким образом, рассмотренные подходы к лечению беременных с ОМП являются разнообразными, а порой – и противоречивыми.

Проведенный анализ литературных источников показал, что нет единого подхода и универсальных рецептов к ведению беременных с пиелонефритом на фоне обструкции мочевыводящих путей, что требует дальнейших исследований и разработки научно-доказательной базы в этом направлении.

1.3 Озонотерапия как дополнительный метод лечения при ведении беременных с обструкцией мочевыводящих путей

Одной из проблем, связанных с обструкцией мочевыводящих путей, является обострение пиелонефрита и возникающая при этом необходимость проведения антибактериальной терапии. Так, согласно данным Bar-Oz V. et al., приблизительно 50 % беременных с мочекаменной болезнью страдают от инфекции МВП и нуждаются в антибиотикотерапии [93].

Однако у беременных разрешено к применению очень ограниченное количество этих препаратов. Схемы первой линии включают пенициллины и цефалоспорины, поскольку они не связаны с любыми побочными эффектами и не обладают тератогенным и фетотоксическим эффектами. Аминогликозиды, тетрациклины, хлорамфениколы, фторхинолоны и сульфаниламиды противопоказаны при беременности, потому что они оказывают неблагоприятное воздействие на плод [94].

В связи с частыми обострениями пиелонефрита на фоне мочекаменной болезни и длительного применения одних и тех же антибактериальных препаратов у многих женщин возникает либо аллергия, либо формируется мультирезистентность микрофлоры к антибиотикам. Все это требует применения альтернативных антибиотикотерапии методов лечения. Одним из таких методов, согласно литературным источникам [15–17, 26, 27, 38, 93–97], является озонотерапия.

Озонотерапия – использование системного и/или местного воздействия медицинского озона на организм человека [26]. Этот современный метод лечения позволяет в большинстве случаев отказаться от применения жестких иммуномодуляторов или потенцировать действие антибактериальных препаратов, при этом позволяя снизить их дозировку и сократить длительность их применения.

Озон (O_3) – аллотропная форма кислорода, газ с резким характерным запахом, значительно более сильный окислитель, чем кислород. В связи с этим озон окисляет многие вещества, инертные к кислороду в обычных условиях.

Озон впервые был открыт в 1785 г. голландским физиком М. von Maroon во время изучения влияния электрической искры в воздухе [11]. При этом он наблюдал появление газообразного вещества со своеобразным запахом, обладающего сильными окислительными свойствами.

В 1840 г. профессор Базельского университета Schonbein C.F. связал данные изменения свойств кислорода с образованием особого газа, которому он дал название озон (от греческого οζον – «пахну»). Он впервые обнаружил способность озона присоединяться к биоорганическим субстратам по месту расположения в них двойных связей [26].

В 1857 г. при помощи созданной V. fon Siemens «современной трубки магнитной индукции» была сконструирована первая техническая озоновая аппаратура, которая была использована в установке для очистки питьевой воды. В 1911 г. Eberhardt M. использовал озон при лечении туберкулеза, анемии, пневмонии и др. заболеваний. Впервые озон, как антисептическое средство, был опробован Wolff H. в 1915 г. во время Первой мировой войны [27].

В последующие годы постепенно накапливалась информация об успешном применении озона при лечении различных заболеваний [26, 27, 94–99]. Однако длительное время использовались методы озонотерапии, в основном связанные с прямыми контактами газа с наружной поверхностью и различными полостями тела.

Скорость разложения озона в растворе в 5–8 раз выше, чем в газовой фазе. Растворимость озона в воде в 10 раз выше, чем кислорода. По данным разных авторов величина растворимости озона в воде колеблется от 0,49 до 0,64 озона/мл воды [26, 94, 97].

В водной среде распад озона сильно зависит от качества воды, температуры и pH среды. Повышение pH среды ускоряет распад озона и снижает при этом его концентрацию в воде. При повышении температуры наблюдаются аналогичные

процессы. Максимальное количество озона в водном образце наблюдается в течение 8–15 минут. Через 1 час в растворе обнаруживаются только свободные радикалы кислорода. Среди них важнейшим является гидроксильный радикал (ОН \cdot). Это необходимо учитывать при использовании озонированной воды в терапевтических целях [26].

Основные свойства озона связаны с тем, что он является мощным окислителем [27]. Точками воздействия озона в организме человека являются: ненасыщенные жирные кислоты, свободные аминокислоты, никотинамид и коэнзимы. Если для включения молекулы кислорода в аэробные процессы необходимо наличие активных ферментов, то озон способен мгновенно реагировать с большим количеством биоорганических субстратов.

В терапевтических (лечебных) концентрациях озон вызывает:

- снижение уровня липидов, большое количество которых приводит к возникновению атеросклероза;
- улучшение снабжения кислородом органов, страдающих от его недостатка в результате заболевания;
- активизацию процесса обмена веществ в организме, что улучшает общее самочувствие и работоспособность;
- уменьшение боли (как острой, так и хронической);
- снижение воспаления в органах и тканях за счет снижения уровня провоспалительных цитокинов;
- повышение чувствительности к лекарственным препаратам, что позволяет снизить их дозировку, получая лучший эффект, чем при традиционном лечении;
- уничтожение вирусов (герпеса, цитомегаловируса, гепатита и др.);
- губительное действие на грибы, вызывающие такие заболевания, как молочницу, грибковое поражение стоп и ногтей и т.д.;
- повышение возможности организма бороться с инфекцией путем стимуляции иммунитета.

У беременных озонотерапия применяется при:

- острой внегоспитальной пневмонии;
- гестационном пиелонефрите;
- синдроме системного воспалительного ответа;
- преэклампсии;
- острой респираторной вирусной инфекции любой этиологии;
- анемии легкой и средней степени;
- угрозе аборта;
- хронической фетоплацентарной недостаточности [95].

Это связано с иммунокорректирующим и антиоксидантным действием озона. Улучшение снабжением кислородом органов и тканей, а также улучшение реологии и микроциркуляции способствует нормализации гормонопродуцирующей функции и благоприятному исходу родов [26].

Учитывая необходимость обеспечения максимальной безопасности, как для матери, так и для плода, целесообразно при коррекции акушерских осложнений в комплексном лечении применять малые дозы озона.

На основании экспериментальных исследований различных концентраций озона на параметры перекисного окисления липидов (ПОЛ) и антиоксидантной защиты (АОЗ) при различной акушерской патологии, было показано, что насыщение озонированного физиологического раствора должно находиться в диапазоне 400–800 мкг/л [95].

Озонотерапия активно применяется при лечении беременных с компенсированной формой хронической плацентарной недостаточности. Учитывая один из основных механизмов действия – улучшение кислородоснабжения, озонотерапия должна расцениваться как оптимальное средство коррекции гипоксического состояния плода.

Так, Грищенко В.И. сообщает, что уже после 2–3 сеансов озонотерапии у 68 % женщин с нарушениями состояния плода усиливалось кровообращение в маточно-плацентарных сосудах, в то время как у пациенток, получающих стандартную терапию, такие изменения были выявлены только у 12,5 % беременных [94].

Гречканёв Г.О., обследуя беременных с гестационным пиелонефритом, которые в комплексе лечебных мероприятий получали медицинский озон, выявил, что применение озонотерапии позволило предотвратить обострение данного заболевания у этих женщин, в то время как у пациенток, получавших стандартную терапию, манифестация пиелонефрита произошла в 40 % случаев. Кроме того, автор приводит данные, что анемия у беременных, получавших озонотерапию, встречалась в 1,9 раза реже, чем у пациенток, которым проводились традиционные профилактические мероприятия. При сравнении состояния новорожденных от обследованных женщин, автор обнаружил, что среди детей, чьи матери получали озонотерапию, перинатальная энцефалопатия гипоксического генеза развилась в 4 раза реже, чем в подгруппе, где в аналогичные сроки назначались растительные уросептики, адаптогены и витамины [27]. Таким образом, медицинский озон создает наиболее оптимальные условия для адаптации новорожденных в перинатальном периоде.

Кроме стран бывшего СССР, озонотерапия активно используется и в других странах мира, прежде всего – в Турции, Египте, Италии, на Кубе [96–100].

Так, в работе Oztosun M. и др., проведенной на крысах, показан благоприятный эффект озонотерапии для защиты почек от ишемии с последующей реперфузией почечной ткани (ИРПТ) [96]. В ходе работы в исследуемой группе была вызвана двухсторонняя почечная недостаточность в результате ишемии в течение 60 мин с последующей реперфузией в течение 6 часов. Реперфузия почек усиливает эффекты раннего ишемического повреждения путем высвобождения реактивных видов кислорода, таких как супероксид (O_2^-), перекись водорода (H_2O_2) и гидроксильный радикал ($-OH$) или азотистые виды реактивного азота, такие как оксид азота (NO) и пероксинитрит (ONOO). Отмечаются множественные последствия окислительного и нитрозативного стресса, включающие перекисное окисление липидов, что ведет к разрушению мембранных липидов и окислительному повреждению ДНК, что в совокупности приводит к потере жизнеспособности клеток либо путем некроза, либо апоптоза. После реперфузии почки кровь крыс получали для гистопатологической и

биохимической оценки. Было отмечено, что повреждение почек в основной группе, получавшей озонотерапию, было значительно меньше, чем в группе почечной ИРПТ. Это свидетельствует о том, что озонотерапия оказывает благоприятный эффект для защиты почек от ИРПТ. При этом для определения степени почечной ишемии можно использовать в сыворотке крови уровни неоптерина, который отражает активацию макрофагов/моноцитов и является полезным параметром для оценки клеточного иммунитета и показателем клинической тяжести некоторых заболеваний [96].

Caliscan B. сообщает о том, что озонотерапия предупреждает воспаление почек и фиброз почечной ткани при моделировании острого пиелонефрита у крыс [97]. В его эксперименте у крыс вызывали острый пиелонефрит посредством введения в почечную паренхиму 0,1 мл раствора, содержащего 10^{10} КОЕ/мл свежесыведенной *E.coli*. Контрольной группе вводили 0,1 мл 0,9 % раствора NaCl. *E. coli*-индуцированный пиелонефрит увеличивал почечную гломерулярную и тубулярную дисфункцию, параметры окислительного стресса и активность антиоксидантных ферментов. Лечение началось через 72 часа после бактериальной инокуляции. Далее одна группа крыс получала антибиотикотерапию, другая – озонотерапию, а в третьей группе выполнялось сочетание антибиотико- и озонотерапии. В результате исследования был сделан вывод о том, что сочетание антибиотикотерапии и ОТ заметно улучшает почечную функцию, а также антиоксидантный статус и гистопатологические параметры у крыс. И это позволяет утверждать, что медицинский озон потенцирует эффект антибиотикотерапии, т.е. целесообразно их сочетание при лечении пиелонефрита.

Восси V. сообщает, что озон в организме человека реагирует в порядке предпочтения с полиненасыщенными жирными кислотами, антиоксидантами, такими как аскорбиновая и мочевая кислоты, тиоловыми соединениями с -SH-группами, такими как цистеин, восстановленный глутатион (GSH) и альбумин [99]. Кроме того, в зависимости от дозы озона, углеводы, ферменты, ДНК и РНК также могут быть затронуты [91].

Перекись водорода легко проникает из плазмы внутрь клеток, и ее появление оказывает триггерное влияние на форменные элементы крови, вызывая многочисленные биологические эффекты. Также автор утверждает, что озono-кислородная смесь способна оказывать различные эффекты на иммунную систему, такие как модуляция фагоцитарной активности перитонеальных и альвеолярных макрофагов, которые генерируют первую линию защиты против бактерий и их токсинов, и тогда озонированные лейкоциты начинают выделять цитокины, активирующие иммунную систему организма. В то же время эритроциты, циркулирующие по кровеносным сосудам, переносят большее количество кислорода к ишемизированным тканям. Кроме того, Воссі V. характеризует озонотерапию как «острый абсолютно преходящий окислительный стресс, способный восстановить гомеостаз без токсического влияния» и говорит, что озон действует как «модификатор биологического ответа» [99].

Отмечено, что озono-кислородная газовая смесь при высоких (40–80 мкг/мл) концентрациях в ней озона эффективна при обработке инфицированных, плохо заживающих ран, пролежней, гангрене, ожогах, грибковых поражениях кожи и т.п., а также в качестве кровоостанавливающего средства [26].

Низкие концентрации озона способствуют эпителизации и заживлению. При лечении колитов, проктитов, свищей используется ректальное введение озono-кислородной газовой смеси. Озон, растворенный в дистиллированной воде, успешно применяется для санации различных полостей тела [26, 27, 94, 116].

В последние десятилетия на передний план вышли методы, связанные с парентеральным (внутривенным, внутримышечным, внутрисуставным, подкожным) введением терапевтических доз озона.

Для внутривенного введения используется озон, растворенный в физиологическом растворе или в крови пациента.

При парентеральном введении озона происходит запуск или активизация целого каскада биохимических процессов. Это проявляется в активизации

нарушенной при многих патологических состояниях системы антиоксидантной защиты. Терапевтические дозы озона, введенные парентерально, существенно усиливают микроциркуляцию и улучшают трофические процессы в органах и тканях, влияют на реологические свойства крови, обладают выраженным иммуномодулирующим эффектом, способствуют резкой активизации детоксикационной системы защиты организма [99].

Окислительное действие озона на органические соединения может протекать тремя путями [27]:

- 1) непосредственное окисление с потерей атома O_2 ;
- 2) присоединение молекулы озона к окисляемому веществу;
- 3) каталитическое воздействие, увеличивающее окислительную роль O_2 .

В настоящее время озонотерапия находит широкое клиническое применение как неспецифический лечебный фактор. Однако механизм действия озона на организм остается недостаточно изученным. Наиболее известным биологическим свойством озона является его выраженное бактерицидное, фунгицидное и противовирусное действие [11].

Непосредственной причиной гибели бактерий при действии озона являются локальные повреждения плазматической мембраны, приводящие к утрате жизнеспособности бактериальной клетки и (или) способности ее к размножению [94].

Вирусоцидное действие озона реализуется путем инактивации вирусов самим озоном или его пероксидами и в силу непереносимости пероксида инфицированными клетками [95].

Бактерицидный и вирусоцидный эффекты видны на примере фагоцитоза: хронические инфекции наступают именно тогда, когда лейкоциты более не в состоянии инактивировать возбудителя. Это значит, что перекись водорода не образуется совсем или имеется лишь в малом количестве [26, 94].

Тем самым становится понятным положительное влияние перекиси водорода, образующейся непосредственно в процессе озонотерапии.

Действие озона на метаболизм кислорода в случае нарушенного

кислородного снабжения можно объяснить прямым и косвенным вмешательством в реактивный процесс [95]. Сам реактивный процесс складывается из ряда этапов:

1. Улучшение реологических свойств крови. Вследствие озонотерапии прекращается образование «монетных столбиков» эритроцитов, типичное, например, для артериальной тромбоэмболии, в результате изменения заряда мембраны эритроцитов. Одновременно повышается упругость и изменчивость формы эритроцитов, что улучшает транспорт кислорода и вязкость крови.

2. Повышение уровня гликолиза в эритроцитах, увеличение 2,3-дифосфоглицерата, улучшенная отдача кислорода. Избирательная реактивная способность озона при образовании пероксида дает возможность прямой активации метаболизма эритроцитов.

3. Активация ферментов, участвующих в разложении перекиси. При терапевтической дозировке необходимо учитывать активации ферментов, которые отвечают за окислительные реакции в организме и на которые в равной степени возложена защитная функция от дегенеративных остаточных процессов при перепродукции перекиси или остаточного кислорода.

Улучшение кислородного метаболизма подтверждено многими работами в эксперименте и клинике [11, 17, 27, 93–98, 116].

По данным ряда авторов [27, 96–99, 116], воздействие озона способно активировать биологическое окисление через оксиредуктивные системы крови путем окислительного действия самого озона, а так же за счет умеренной активации свободнорадикальных реакций и реакций перекисного окисления липидов.

При определении влияния озона на биохимические показатели крови у животных выявлено, что при непосредственном контакте озона, растворенного в жидкой фазе, наибольшие структурные изменения происходят с белками крови (альбумины) [99]. Это проявляется увеличением уровня белковых SH-групп; высокие дозы окисляют небелковые SH-группы и снижают активность глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы, средние увеличивают ее. Под влиянием озона отмечено

возрастание содержания гликогена в клетках печени за счет преобразования в него разрушающихся жировых включений.

Кроме того, выявлено повышение общей антиоксидантной активности плазмы, что объясняется повышением концентрации в ней бета-липопротеидов, церулоплазмينا, альбумина, серотонина, инсулина в течение недели после инфузии озонированного физиологического раствора. Как показали дальнейшие исследования, концентрация в печени глутатиона, цитохрома P450, активность глутатион-редуктазы повышаются [94, 95].

Исследования показали, что введение озона способно сдвигать окислительно-восстановительное равновесие метаболических систем и вызывать компенсаторную мобилизацию эндогенных антиоксидантов из депо, активизировать ферментативное звено антирадикальной защиты. Выявленная адаптационно-компенсаторная перестройка метаболических систем печени направлена на стабилизацию динамического равновесия между свободнорадикальным окислением липидов и антиокислительными процессами организма [26, 94].

Введение озона уменьшает выраженность стрессорных проявлений, снижая тем самым вероятность перехода стресса в дистресс [116].

В последние годы в связи с увеличением частоты смешанных инфекций на фоне сниженного иммунитета, повышением роли вирусов в возникновении воспалительных заболеваний, ухудшением экологических условий проживания и увеличением числа аллергических проявлений интерес к применению озона в терапии значительно возрос. Использование озонотерапии позволяет значительно снизить лекарственную нагрузку на организм пациента [94].

В качестве противопоказаний к проведению озонотерапии можно отметить индивидуальную непереносимость при локальном использовании и склонность к геморрагиям при парентеральном введении. Нежелательным является применение указанных методик при гиперфункции щитовидной железы, а также некоторых психических заболеваниях.

В отношении дозировки известно следующее. Если высокие концентрации

(2,5–3,0 мг/мл для внутривенного введения) необходимы для проявления бактерицидного действия озона, т.е. при лечении септических процессов, то низкие концентрации (0,5–2,0 мг/мл), как правило, используются для ускорения заживления дефектов тканей и регенерации.

Кроме снижения интенсивности воспалительного процесса, уменьшения степени интоксикации, происходит активация неспецифической защиты организма, наблюдается тенденция к нормализации иммунного и гормонального статуса, проявляется анальгетическое действие озона, увеличивается уровень гемоглобина, поскольку происходит активизация красного ростка крови.

Большой интерес в плане изучения действия озонотерапии на организм беременных вызывают работы донецких ученых – проф. Долгошапка О.Н. [11], проф. Чермных С.В. [16], проф. Талалаенко Ю.А. [17], которые доказали, что включение озонотерапии в комплексное лечение беременных с пиелонефритом способствует снижению уровня провоспалительных цитокинов, уменьшению боли и потенцированию действия антибактериальных препаратов.

Так, в работе Долгошапка О.Н. было показано, что озонотерапия в комплексной терапии гнойно-воспалительных заболеваний у беременных способствует снижению в 2 раза уровня провоспалительных цитокинов и показателей эндогенной интоксикации [11].

Кроме того, благодаря озонотерапии происходит активация антиоксидантной защиты организма, что проявляется повышением уровня супероксиддисмутазы в 2,2 раза; каталазы – в 2,4 раза и общей антиокислительной активности плазмы крови на 75 % от исходного, при этом наблюдается торможение процессов перекисного окисления липидов [11].

Все вышеперечисленное способствует нормализации маточно-плацентарного и фетоплацентарного кровотока, и вследствие этого – к улучшению состояния внутриутробного плода, что было подтверждено с помощью УЗИ и КТГ плода [11].

Агабабов Р.М. также рекомендует озонотерапию в качестве дополнительного метода лечения для профилактики развития плацентарной дисфункции,

последующей задержки внутриутробного развития плода и дистресса плода у женщин с инфекцией нижнего отдела мочевыводящих путей [38].

Однако в доступной литературе мы не нашли работ, посвященных применению медицинского озона в лечении беременных с обструкцией МВП, а именно, профилактике возникновения и лечению септических поражений почки, а также профилактике и лечению патологии плаценты и новорожденных. Исследованию этих вопросов и посвящена наша научная работа.

ГЛАВА 2

МЕТОДОЛОГИЯ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Дизайн исследования

Исследование было проведено на кафедре акушерства, гинекологии и перинатологии с курсом детской и подростковой гинекологии ФИПО ГОСУДАРСТВЕННОЙ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЙ ОРГАНИЗАЦИИ ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ «ДОНЕЦКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМ. М.ГОРЬКОГО», которая базируется в ДОНЕЦКОМ РЕСПУБЛИКАНСКОМ ЦЕНТРЕ ОХРАНЫ МАТЕРИНСТВА И ДЕТСТВА (ДРЦОМД, генеральный директор – член-корреспондент НАМН Украины, доктор медицинских наук, профессор Чайка В.К.); а также в отделении эндоурологии ДОНЕЦКОГО КЛИНИКО-ТЕРРИТОРИАЛЬНОГО МЕДИЦИНСКОГО ОБЪЕДИНЕНИЯ (ДоКТМО, главный врач – Момот Н.В.) на протяжении 2016–2019 годов.

Научная гипотеза. Наличие у беременной обструкции мочевыводящих путей может привести к осложнениям двух типов: пиелонефриту и блоку почки, и оба эти осложнения могут привести к угрозе преждевременных родов и дистрессу плода. Ведущим фактором перинатальных осложнений при этом является специфическая генитальная инфекция, которая активируется на фоне хронического воспалительного процесса в верхних отделах мочевыводящих путей.

Неоправданно раннее оперативное родоразрешение, также как и необоснованная пролонгация беременности на фоне блока почки могут привести к тяжелым последствиям, как со стороны плода, так и со стороны матери: к рождению маловесного и недоношенного ребенка, гнойно-септическим осложнениям, острой почечной недостаточности.

Применение современных методов диагностики функционального состояния почек и выбранная на основе этого правильная тактика ведения

беременности с применением озонотерапии будет способствовать безопасной пролонгации беременности и рождению здорового ребенка.

Критерии включения пациенток в исследование: наличие обструкции мочевыводящих путей во время беременности.

Критерии исключения пациенток из исследования:

- обструкция мочевыводящих путей из-за сдавления мочеточника опухолью,
- ятрогенные травмы (перевязка мочеточника),
- гломерулонефрит,
- тяжелая декомпенсированная экстрагенитальная патология,
- хронические вирусные и бактериальные инфекции (грипп, ВИЧ, гепатит и др.).

Для достижения поставленной цели и решения задач нами был разработан дизайн исследования, предполагающий поэтапную реализацию (Рисунок 2.1).

Согласно плану и задачам исследования, на **I этапе** нами был проведен ретроспективный клинико-статистический анализ 160 историй беременности и родов женщин с обструкцией мочевыводящих путей, которые были разделены на 2 группы: в основную группу вошли 88 беременных с ОМП камнем и блоком почки, а в группу сравнения – 72 пациентки с гестационной пиелозктазией и/или МКБ без блока почки за период с 2007 по 2018 гг.

С целью выявления возможных факторов риска развития перинатальной патологии у данной категории женщин, а также факторов, которые могут способствовать этой патологии во время беременности, нами были проанализированы данные социально-экономического статуса, соматического, акушерского и гинекологического анамнезов, особенности обструкции мочевыводящих путей и методы ее лечения. В контрольную группу вошли 60 относительно здоровых родильниц, не страдающих заболеваниями мочевыделительной системы. Данные из историй беременности и родов были занесены в специально разработанные статистические карты, а затем тщательно проанализированы.

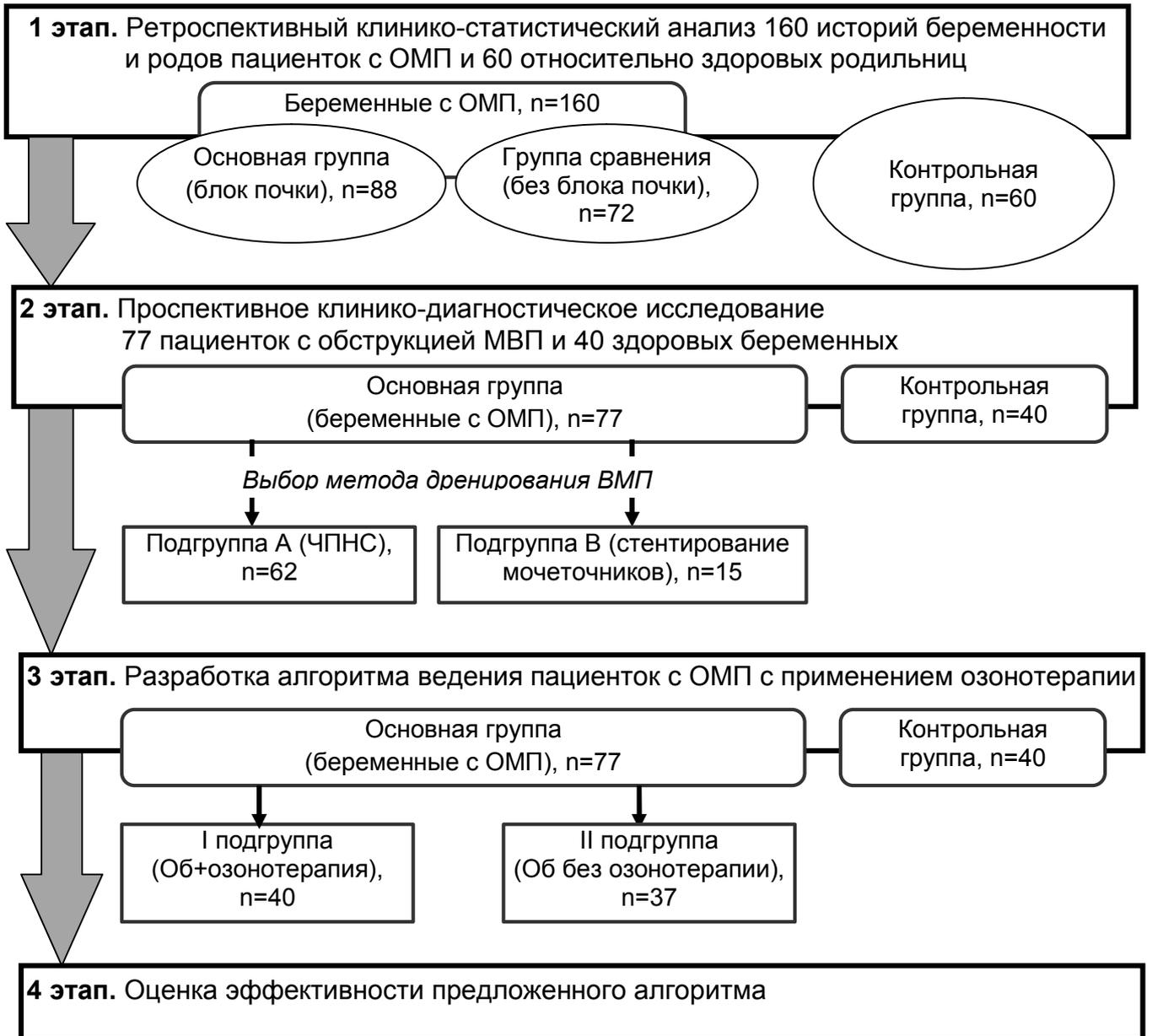


Рисунок 2.1 – Дизайн исследования

На **II этапе** нами было проведено проспективное клинико-диагностическое исследование 77 беременных с обструкцией мочевыводящих путей, которые в зависимости от проводимого метода дренирования МВП были разделены на 2 подгруппы (в подгруппу А вошли 62 беременные, которым проводилась ЧПНС, в подгруппу В вошли 15 беременных, которым было проведено стентирование мочеточников) и 35 здоровых беременных, вошедших в контрольную группу.

Кроме того, с целью определения степени обструкции были выделены дополнительные подгруппы – 10 беременных из подгруппы А вошли в подгруппу

О, и 10 беременных из подгруппы В были представлены в подгруппе С. Пациенткам обеих подгрупп была проведена фармакосонаографическая проба (ФСП) по Почерниковой–Стрельникову и выполнен анализ полученных результатов.

На **III этапе** нами был разработан алгоритм ведения пациенток с обструкцией мочевыводящих путей с включением озонотерапии в комплекс лечебно-профилактических мероприятий.

Все беременные с обструкцией мочевыводящих путей были поделены на 2 группы: в I группу вошли 40 беременных с обструкцией, которым дополнительно внутривенно вводился озонированный физиологический раствор; во II группу вошли 37 пациенток с ОМП, которым назначалась традиционная схема лечения. В контрольную группу вошли 35 здоровых беременных. Оценивалось влияние предложенной схемы терапии на состояние ЧЛС почек (УЗИ почек), параметры почечного кровотока (доплерометрия почечных сосудов) и состояние внутриутробного плода (доплерометрия плода, КТГ). Было проведено сравнение предложенной схемы лечения обструкции МВП с применением озонотерапии и стандартной, утвержденной клиническими протоколами.

На **IV этапе** была проведена оценка эффективности предложенного алгоритма по количеству акушерских и перинатальных осложнений, продолжительности антибактериальной терапии и количеству койко-дней.

2.2. Методы исследования

Общеклиническое обследование включало: учет жалоб пациенток, сбор анамнеза (репродуктивного, гинекологического, соматического, социального), изучение особенностей течения настоящей беременности.

Общие лабораторные клинические методы исследования включали:

– общий развернутый клинический анализ крови, включающий лейкоцитограмму;

- общий анализ мочи, включающий микроскопию осадка;
- биохимический анализ крови с определением уровня общего белка, билирубина, мочевины, креатинина;
- коагулограмму с определением уровней фибриногена, протромбинового индекса (ПТИ), активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ).

Лабораторные исследования проводились дважды: до начала лечения и после окончания терапии.

Специальные методы исследования были представлены:

- микробиологическим исследованием мочи, мазков из уrogenитального тракта, соскобов из цервикального канала и уретры;
- УЗИ матки с доплерометрией плода;
- КТГ плода;
- УЗИ почек с доплерометрией сосудов почек.

Состояние клеточного звена иммунитета в сыворотке крови пациенток изучали путем определения популяционного уровня общих Т-клеток (CD3+) и их субпопуляционного состава (CD4+, CD8+), CD25+, NK-клеток (CD16+), а также В-клеток (CD22+) с помощью соответствующих тест-систем моноклональных антител в реакции прямой люменисценции [102]. О состоянии гуморального звена иммунитета судили по содержанию иммуноглобулинов (Ig) G, A и M, которые определяли по методу G. Mancini et al. [102].

Содержание интерлейкинов (IL-1 β , IL-6, IL-8) и фактора некроза опухолей (TNF- α) определяли твердофазовым иммуноферментным методом двойных антител с использованием наборов моноклональных антител и реактивов ООО «Протеиновый контур» (г. Санкт-Петербург, Россия).

Уродинамические методики были представлены: доплерометрией почек с цветным дуплексным картированием (ЦДК) выброса мочи из устьев мочеточников, радиоизотопной ренографией (РИРГ) и фармакосонаграфической пробой (ФСП) по Почерниковой-Стрельникову.

При бактериологическом исследовании мочи количественным методом исследовали среднюю порцию свободно выпущенной мочи, взятой в количестве 3–5 мл в стерильную посуду после тщательного туалета наружных половых органов.

Посевы делали не позднее 2-х часов от момента забора на 2 % питательный агар, 5 % кровяной агар и сахарный бульон, использовали метод секторных посевов. Инкубация проводилась в течение 24–72 часов при температуре +37°C.

Идентификацию бактерий осуществляли общепринятыми методами. Чувствительность выделенных штаммов бактерий к антибактериальным препаратам исследовали методом диффузии в агар с использованием стандартных дисков, нагруженных антибиотиками [5, 101].

Бактериологическое исследование мочи проведено у всех беременных по трем триместрам в период ремиссии и при обострении пиелонефрита, назначении терапии, в интервалах между курсами и после окончания лечения.

Микрофлору цервикального канала определяли полуколичественным методом бактериологического посева полученного материала. Забор материала производили стерильным тампоном после обработки шейки матки в зеркалах стерильным физиологическим раствором и сухим стерильным тампоном. Посев делали на 5 % кровяной питательный агар и среды накопления (сахарный мясо-пептонный бульон). Инкубировали 18–24 часа при температуре +37°C в аэробных условиях на плотных питательных средах на термостате TDB 120. Подсчитывали число колоний каждого вида, а из среды накопления проводили высев на кровяной агар.

Идентификацию микроорганизмов проводили общепринятыми методами.

Исследования проводили по триместрам в динамике, всего из цервикального канала было выделено 6 различных штаммов бактерий.

Для выделения аэробов, факультативных анаэробов и дрожжевидных грибов материал, полученный из цервикального канала, заседали в 2 чашки с кровяным агаром в количестве по 0,1 мл и в 1 % сахарный бульон. Посевы инкубировали в аэробных условиях при температуре +37°C в течение 18 часов.

После появления роста подсчитывали общее количество колоний и каждого вида в отдельности, проводили пересчет на 1 мл пробы, выражая степень колонизации в КОЕ/мл. При появлении роста в сахарном бульоне делали посевы на среду Эндо, молочно-солевой и кровяной агар. Мазки из бульона окрашивали по Граму и микроскопировали. Видовую идентификацию условно-патогенных микроорганизмов проводили по общепринятым методикам, согласно номенклатуры Берги [103].

При определении видовой принадлежности энтеробактерий учитывали их биохимическую активность в 12 тестах. Для видовой идентификации стрептококков учитывали характер гемолиза на 5 % кровяном агаре, редукцию 1 % метиленового синего в молоке, роста в 40 % желчном бульоне. У штаммов стафилококка определяли наличие плазмокоагулазы, ферментацию маннита в аэробных условиях, пигментообразование, лецитиназную активность. Штаммы золотистого стафилококка типировали фагами международного набора. Дифференциацию грибов рода *Candida* проводили по результатам проб на способность к ферментации глюкозы, лактозы, мальтозы и сахарозы.

У всех выделенных культур определяли чувствительность к 10 антибиотикам диско-диффузионным методом [104].

Для выделения облигатных анаэробов проводили мерный посев материала, полученного из цервикального канала, на тиогликолевую среду, после прогревания на водяной бане в течение 20 минут при температуре +100°C. Инкубацию проводили при температуре +37°C в течение 7 суток в обычных условиях на термостате TDB 120. При появлении роста проводили микроскопию окрашенных по Граму мазков. Из разных видов колоний проводили отсев на скошенный мясо-пептонный агар, 5 % кровяной агар. Родовую принадлежность анаэробных бактерий устанавливали по морфологическим и тинкториальным свойствам, положительной пробе на аэротолерантность (отсутствии роста в аэробных условиях), тестом на спорообразование [104, 105].

Внутриутробное состояние плода оценивали по показателям фетометрии, биофизическому профилю, кардиотокографии, ультразвуковой доплерометрии плода.

Оценку состояния внутриутробного плода и анализ его сердечной деятельности проводили с помощью кардиотокографа "HEACO" (Великобритания). Исследование проводили в положении женщины лежа на спине. Продолжительность исследования составляла 30–60 минут, скорость движения ленты – 1 см/мин. Для оценки состояния плода при анализе кардиотокограмм рассчитывали следующие показатели: базальную частоту сердечных сокращений (ЧСС), амплитуду мгновенных осцилляций, количество, амплитуду и продолжительность акцелераций, связанных с движениями плода; количество, глубину и продолжительность спонтанных децелераций, связанных с шевелениями или с физиологической схваткой. Нормальная базальная ЧСС составляет 120–160 уд/мин [106–109]. Увеличение ЧСС свыше 160 уд/мин характеризует фетальную тахикардию, снижение менее 120 уд/мин – фетальную брадикардию. Увеличение ЧСС плода, связанное с его движением или со схваткой, оценивали как акцелерацию, а замедление ЧСС – как децелерацию. Также проводилось определение биофизического профиля плода. Оценку результатов КТГ выполняли по шкале W.Fisher с учетом рекомендаций Л.Б. Маркина и соавт. [110].

Ультразвуковые исследования проводили на аппарате «Sono Scape S20 Exp» (Китай) с доплеровским блоком.

При проведении ультразвуковой фетометрии определяли бипариетальный размер головки плода, окружность головки, лице-затылочный размер, средний диаметр и окружность живота, длину бедренной кости. При каждом УЗИ обязательно подсчитывали ЧСС плода. Предполагаемую массу тела плода рассчитывали по рекомендациям Карпенко Л.Г. и соавт. [109]. Биофизический профиль плода определяли по методике Мерц Э. [107].

Изучение гемодинамики в фетоплацентарной системе проводили методом триплексной доплерометрии маточно-плодово-плацентарного кровотока с

использованием ультразвукового сканера премиум-класса «SONOLINE Elegra advanced» (Siemens, Германия) с помощью электронных датчиков: конвексного с частотой 3,5 МГц и линейного с частотой 8 МГц. Проводили качественный анализ кровотока в маточной артерии и артерии пуповины в средней ее части путем определения систоло/диастолического соотношения (С/Д), индекса резистентности (ИР), пульсационного индекса (ПИ). Для оценки доплерографических гемодинамических показателей, характеризующих маточно-плацентарный (МПК) и фетоплацентарный кровоток (ФПК), была использована классификация Н.В. Медведева с соавт. [111].

Все беременные были обследованы дважды: до назначения терапии и после окончания лечения.

Для исследования уродинамики применяли УЗИ с ЦДК выброса мочи из устьев мочеточников, при котором выявлялось снижение фракции выброса на стороне обструкции. Был использован стационарный ультразвуковой сканер «АЛОКА SSD 3500» (Япония), работающий в реальном времени с использованием абдоминальных мультисекторных конвексных датчиков 2,5–6,0 МГц. С целью оптимизации изображения в большинстве случаев использовался режим В-цвета.

Всем пациенткам проводили многократное (не менее трёх) УЗИ на ультразвуковых аппаратах ультразвуковых аппаратах Phillips HD7, Aloka-630, Siemens Sonoline 450, по принятым методикам с использованием режима цветной доплерангиографии, что позволяло адекватно оценить положение, размеры и изменения структуры почек, проконтролировать изменения ЧЛС и мочеточников при проведении фармакосонаографических проб, вербализировать выброс мочи в мочевой пузырь с помощью трансабдоминального цветного энергетического доплеровского картирования, в частности, на фоне стимуляции диуреза. Кроме того, благодаря режиму ЦДК было возможно четко дифференцировать зоны изменения сосудистого рисунка – его усиление, обеднение или отсутствие.

По совокупности признаков, включающих в себя увеличение размеров почки, утолщение паренхимы, диффузное повышение ее эхогенности, а также

снижение ее звуковой проводимости можно сонографически объективизировать острый воспалительный процесс при обструктивном пиелонефрите. Данный метод позволяет своевременно получать информацию о стадии и распространенности изменений, связанных с обструкцией, а также обладает высокой информативностью при контроле эффективности проводимого лечения.

Также применялась радиоизотопная ренография (РИРГ), которая проводилась на аппарате «Офект-1» с лучевой нагрузкой на организм в дозе 0,03–0,05 мЗв, что является допустимой для беременных и не оказывает отрицательного влияния на плода. При РИРГ оценивался период полувыведения радиофармпрепарата (РФП) Гиппуран 1-131 изолированно из левой и правой почек беременной, и по его показателям устанавливался диагноз ОМП.

Кроме того, для более точного определения показаний к дренированию ЧЛС совместно с доплеровским исследованием применялась фармакосонографическая проба по методике М.Н. Почерниковой (2006) в модификации А.И. Стрельникова (2008) [112]. На фоне форсированного диуреза (прием 1 литра жидкости и фуросемида 40 мг под язык) измеряли изменение поперечного размера лоханок обеих почек спустя 7, 10, 15, 30, 45, 60 и 90 минут, а также выброс мочи из устьев мочеточников с помощью ЦДК.

Если поперечный размер лоханки достигал максимума к 30-й минуте, не увеличивался больше 50 % от исходного размера и возвращался через 45-60 минут наблюдения к первоначальным значениям, то такие показатели соответствовали ранним стадиям нарушения уродинамики ВМП (I, II). Если повышение диуреза приводило к замедлению сокращения поперечного размера лоханки и достигало максимума к 60-й минуте, лоханка увеличивалась больше 50 % от исходного размера, и начиналось ее сокращение через 90 минут наблюдения, но не возвращалось к первоначальным значениям, то такие показатели соответствовали III А стадии нарушения уродинамики ВМП. Если на протяжении 90 минут имело место увеличение лоханки больше 50 % от исходного размера, и отсутствовала тенденция к ее сокращению, то такая кривая соответствовала III Б стадии нарушения уродинамики ВМП. Признаком обструкции считали увеличение размеров

поперечника лоханки на 50 % через 5 минут после водной нагрузки и введения фуросемида. По методу М.Н. Почерниковой с соавт. (2006) при I и II типах рекомендуется консервативное ведение больных, при III А и III Б типах нарушения уродинамики – стентирование катетером-стентом и при обструкции мочевых путей – наложение нефростомы [112].

Методы статистического анализа. Результаты всех анамнестических, клинических, лабораторных и инструментальных исследований заносили в компьютерную базу данных, созданную на основе табличного редактора Microsoft Excel. Дальнейшую статистическую обработку данных проводили с использованием стандартных средств анализа Microsoft Excel, Statistica 10.0 и «Медстат».

На начальном этапе анализа применяли классические методы описательной статистики (вычисление средних величин, их ошибок, относительных показателей, сравнение полученных статистических характеристик между собой по критерию Стьюдента, методом углового преобразования Фишера). Критическая величина уровня значимости принята равной 0,05.

Для проверки на нормальность использовался критерий хи-квадрат и критерий W Шапиро-Уилка.

При сопоставлении относительных величин между собой использовали метод углового преобразования Фишера, рекомендуемый разработчиками статистических процедур для работы с "малыми" выборками. Этот метод не предусматривает специального вычисления ошибок репрезентативности сравниваемых относительных показателей, поэтому в структуре аналитических таблиц, составленных по результатам исследования, значение ошибок относительных показателей не приводится.

Вычисление коэффициентов парной и ранговой корреляции (корреляционных матриц) проводили с использованием программы «Медстат» в режиме, когда вместе со значениями коэффициентов корреляции выводится точное значение величины "P", что характеризует их значимость. Также

определяли 95 % доверительный интервал (ДИ) для этой величины для заданного значения уровня значимости p .

Дальнейший анализ статистических взаимосвязей включал оценку, как самих коэффициентов корреляции, так и уровней их значимости с помощью расчета показателя ранговой корреляции Спирмана [113].

2.3. Методы лечения, применяемые в данном исследовании

Согласно плану работы, на III этапе нами был разработан алгоритм лечения и профилактики обструкции мочевыводящих путей у беременных, включенных в исследование. Стандартная консервативная схема лечения обструктивного пиелонефрита включает диетотерапию, антибактериальную терапию (антибиотики, уросептики), дезинтоксикационную и симптоматическую терапию. Пациентки I подгруппы ($n = 40$) с ОМП во время беременности получали для лечения цефтриаксон в дозе 1,0 г внутривенно капельно дважды в день утром и вечером на протяжении 5 дней, после чего в течение 1 месяца – канефрон по 2 таблетки 3 раза в сутки.

Женщинам II подгруппы с обструкцией МВП ($n = 37$) лечение было назначено согласно приказу МЗ ДНР №837 от 08.05.2019 г. и включало в себя антибактериальные, противовоспалительные, спазмолитические препараты и симптоматическую терапию [114].

Дополнительно пациентки I подгруппы основной группы, согласно методическим рекомендациям, в комплексе лечебных мероприятий получали озонотерапию с целью улучшения микроциркуляции в плаценте, состояния внутриутробного плода и купирования воспалительного процесса [26, 27].

Озонирование 200 мл 0,9 % раствора NaCl проводили на аппарате “Озон УМ-80” (Харьков, Украина), концентрация озона в газовой смеси составляла 0,4–0,6 мг/л, продолжительность озонирования – 10 минут. Озонированный раствор NaCl вводили внутривенно капельно со скоростью 60 капель/минуту, процедуры повторяли ежедневно или через день (в зависимости от реакции пациентки), курс

озонотерапии составлял 5–7 сеансов. Эффективность лечения оценивали по показателям состояния внутриутробного плода – биофизическому профилю и кардиотокограмме; нормализации стандартных клинико-лабораторных показателей.

Результаты лечения и сравнение эффективности различных схем лечения приведены нами в последующих разделах.

ГЛАВА 3
ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ И РОДОВ
У ЖЕНЩИН С ОБСТРУКЦИЕЙ МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ
(РЕТРОСПЕКТИВНЫЙ АНАЛИЗ)

В соответствии с целью и задачами исследования для оценки особенностей ведения беременности и родов у пациенток с обструкцией МВП нами были ретроспективно проанализированы индивидуальные карты беременных и истории родов из родильных отделений ДОНЕЦКОГО РЕСПУБЛИКАНСКОГО ЦЕНТРА ОХРАНЫ МАТЕРИНСТВА И ДЕТСТВА (ДРЦОМД) и ДОНЕЦКОГО КЛИНИЧЕСКОГО ТЕРРИТОРИАЛЬНОГО МЕДИЦИНСКОГО ОБЪЕДИНЕНИЯ (ДОКТМО). Отбор карт для исследования проводился методом сплошной выборки за период с 2007 по 2017 гг.

Средний возраст беременных основной группы составил $25,66 \pm 5,4$ лет, в группе сравнения – $26,89 \pm 6,7$ лет и в контрольной группе – $26,2 \pm 4,9$ лет. Городских жительниц среди них в основной группе было 74 пациентки (84,1 %), в группе сравнения – 68 (94,4 %), в контрольной группе – 47 (81,6 %), сельских жительниц – 14 (15,9 %), 4 (5,6 %) и 13 (21,7 %) соответственно ($p > 0,05$).

По социальному статусу все исследуемые группы были статистически сопоставимы (Таблица 3.1).

Однако в основной группе с блоком почки жительниц сельской местности было в 2,5 раза больше, чем в группе сравнения ($p < 0,05$), что, на наш взгляд, можно объяснить более поздним обращением беременных из сельской местности за медицинской помощью. Подобная ситуация отмечена и среди учащихся и рабочих, количество которых в основной группе было в 2,5 раза и 2,7 раза соответственно больше, чем в группе сравнения ($p < 0,05$), и статистически сопоставимо с группой контроля ($p > 0,05$).

Таблица 3.1 – Распределение пациенток групп ретроспективного исследования по социальному статусу

Показатель, ед.изм.	Основная группа, n = 88		Группа сравнения, n = 72		Контрольная группа, n = 60	
	n	P ± p, %	n	P ± p, %	n	P ± p, %
Возраст, лет (M ± m)	25,66 ± 5,4		26,89 ± 6,7		26,2 ± 4,9	
Место жительства						
– Село	9	10,23 ± 1,08*	3	4,17 ± 1,03	12	20,0 ± 4,27
– Город	74	84,09 ± 6,5	68	94,44 ± 5,6	45	81,6 ± 6,37
– Пгт	5	5,68 ± 0,45	1	1,39 ± 0,08	3	5,0 ± 0,43
Трудовая деятельность:						
– Рабочая	10	11,36 ± 0,11*	3	4,17 ± 0,11	8	13,3 ± 0,82
– Домохозяйка	40	45,45 ± 3,65	42	58,33 ± 4,7	26	43,5 ± 3,63
– Офисная работа	23	26,14 ± 0,67	20	27,78 ± 4,3	19	31,2 ± 4,33
– Учащаяся	9	10,23 ± 0,12*	3	4,17 ± 0,93	7	11,6 ± 0,15
– Сфера услуг	5	5,68 ± 0,18	3	4,17 ± 0,93	0	0,00
– Малый бизнес	1	1,14 ± 0,05	1	1,39 ± 0,06	0	0,00
Семья:						
– Замужем	53	60,23 ± 2,53	44	61,11 ± 2,2	33	55,0 ± 2,18
– Не замужем	35	39,77 ± 0,28	28	38,89 ± 0,37	27	45,0 ± 0,36
Примечания: * – показатели в основной группе достоверно отличаются от таковых в группе сравнения при p < 0,05						
1. Достоверность различия качественных показателей оценивали методом углового преобразования Фишера.						
2. Достоверность различия количественных показателей оценивали с помощью критерия Стьюдента.						

При анализе репродуктивной функции и паритета было установлено, что первобеременных в основной группе было 47 (54,4 %), повторобеременных – 41 (45,6 %), причем 3 и больше беременностей наблюдалось у 14 (15,9 %) пациенток (Рисунок 3.1). В группе сравнения первобеременными были 35 пациенток (48,6 %), повторобеременными – 37 (51,4 %), из них 3 и более беременностей

было у 22 (30,6 %) женщин. В контрольной группе первобеременных было 32 пациентки (53,3 %), повторнобеременных – 28 (46,7 %).

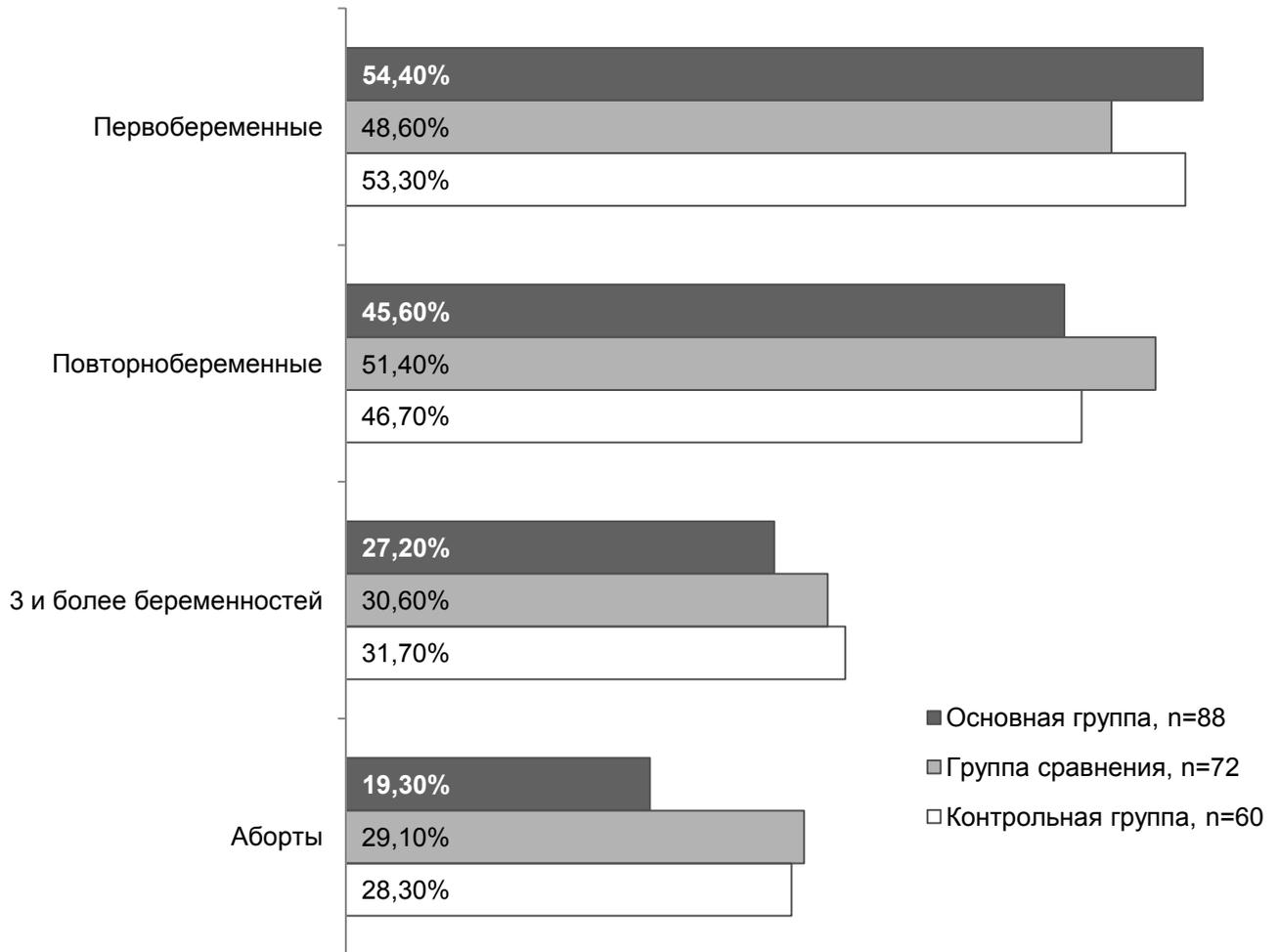


Рисунок 3.1 – Паритет у пациенток групп ретроспективного исследования

Таким образом, все группы по паритету беременностей и родов были статистически сопоставимы, но, в то же время, в группе сравнения и в контрольной группе аборт было выявлено в 1,5 раза больше, чем в основной группе ($p < 0,05$).

Анализируя соматический анамнез (Таблица 3.2), мы выявили, что в основной группе в 1,3 раза чаще, чем в группе сравнения, встречался хронический пиелонефрит и в 1,5 раза чаще – МКБ ($p < 0,05$). В контрольной группе данная патология не встречалась. Кроме того у 2 женщин группы сравнения (2,8 %) были обнаружены оперированные доброкачественные опухоли почки в анамнезе. Заболевания сердечно-сосудистой системы при этом в группе сравнения

выявлялись в 2,3 раза чаще, чем в основной группе и в 1,4 раза чаще, чем в группе контроля ($p < 0,05$).

Таблица 3.2 – Соматический анамнез пациенток ретроспективного исследования

Показатель	Основная группа, n = 88		Группа сравнения, n = 72		Контрольная группа, n = 60	
	n	P ± p, %	n	P ± p, %	N	P ± p, %
Заболевания сердечно-сосудистой системы, в т.ч.:	10	11,36 ± 2,14* **	19	26,39 ± 2,53	11	18,33 ± 2,25
– Врожденный порок сердца	0	0,00* **	7	9,72 ± 1,08	3	5,0 ± 1,11
– Гипертоническая болезнь	1	1,14 ± 0,05**	3	4,17 ± 0,93**	5	8,33 ± 0,95
– ВСД по гипотоническому типу	6	6,82 ± 1,28	5	6,94 ± 2,52	3	5,0 ± 1,11
Заболевания органов ЖКТ:	10	11,36 ± 2,14* **	14	19,44 ± 2,2	12	20,0 ± 2,24
Заболевания МВП, в т.ч.:	77	87,50 ± 5,23**	52	72,22 ± 4,72**	0	0,00
– Хронический пиелонефрит	68	77,27 ± 4,21	43	59,72 ± 4,38**	0	0,00
– МКБ	69	78,41 ± 4,22* **	38	52,78 ± 3,89**	0	0,00
– Опухоль почки	0	0,00*	2	2,78 ± 0,21**	0	0,00
Эндокринная патология:	5	5,68 ± 1,29	6	8,33 ± 1,56	6	10,0 ± 1,65
Заболевания нервной системы	4	4,55 ± 1,18* **	4	5,56 ± 1,44	5	8,33 ± 1,48
Заболевания крови	3	3,41 ± 0,59	1	1,39 ± 0,21	2	3,33 ± 0,57
Заболевания дыхательных путей	2	2,27 ± 1,19	1	1,39 ± 0,21	2	3,33 ± 0,57
Заболевания ЛОР-органов:	3	3,41 ± 0,59**	6	8,33 ± 1,56**	9	15,0 ± 1,05
– Хронический тонзиллит	2	2,27 ± 1,19	3	4,17 ± 0,93	5	8,33 ± 1,48
– Хронический гайморит	1	1,14 ± 0,05	2	2,78 ± 0,21	3	5,0 ± 1,11
– Хронический отит	0	0,00	1	1,39 ± 0,21	1	1,67 ± 0,07

Примечания: * – показатели в основной группе достоверно отличаются от таковых в группе сравнения при $p < 0,05$;
** – показатели достоверно отличаются от таковых в контрольной группе при $p < 0,05$.

По заболеваниям органов ЖКТ, нервной и дыхательной систем, заболеваниям крови и эндокринной патологии статистически значимых различий выявлено не было.

Средний возраст менархе составил $13,65 \pm 0,17$ лет у беременных в основной группе; $13,08 \pm 0,15$ лет – в группе сравнения и $12,96 \pm 0,42$ – в контрольной группе ($p < 0,05$). Гинекологический анамнез был отягощен: хроническим аднекситом – в 3,5 раза чаще в основной группе (у 14 пациенток (18,2 %) и у 4 (5,6 %) – в группе сравнения, $p < 0,05$); урогенитальными инфекциями (УГИ) – в 5,5 раз чаще в основной группе (у 11 беременных (12,5 %) и у 2 пациенток (2,8 %) – в группе сравнения, $p < 0,05$); эрозией шейки матки – у 15 пациенток (17,1 %) в основной группе и у 18 (25,0 %) – в группе сравнения); хроническим кольпитом – в 1,8 раза больше в основной группе (у 9 женщин (10,2 %) и у 4 (5,6 %) – в группе сравнения, $p < 0,05$)) (Рисунок 3.2).

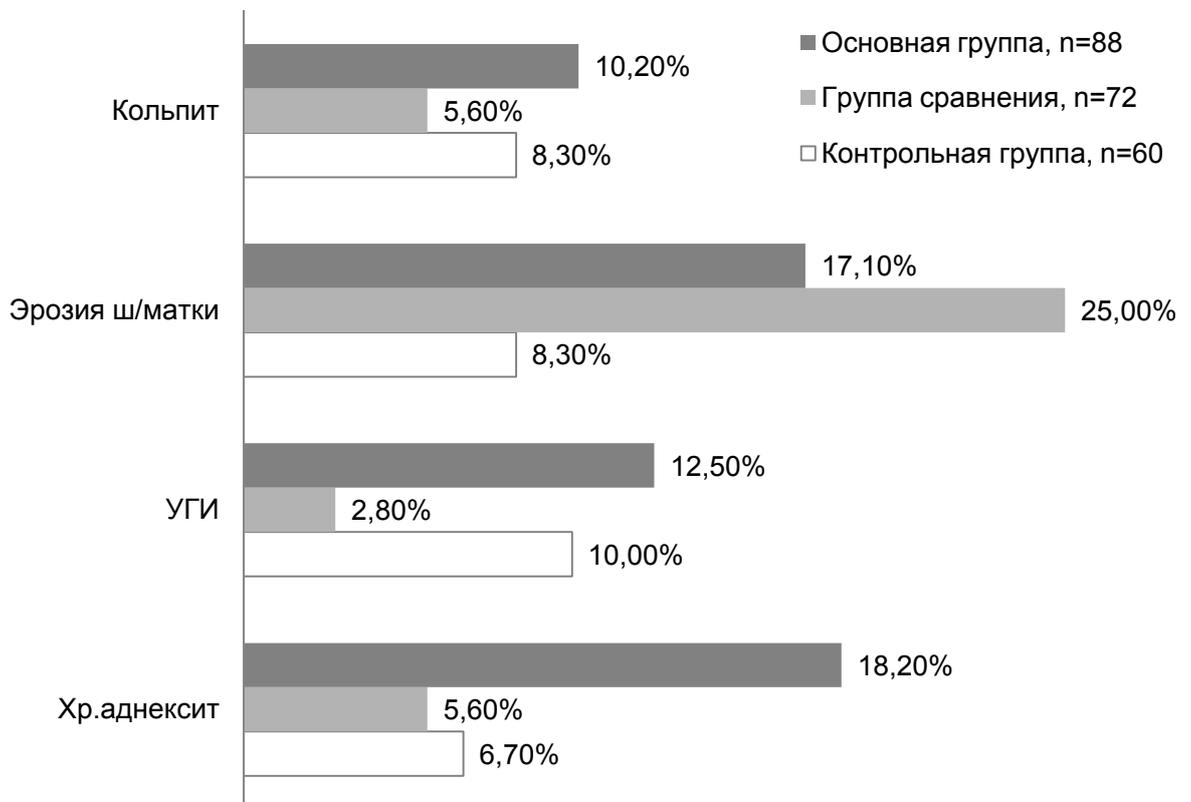


Рисунок 3.2 – Структура гинекологической патологии у женщин, включенных в ретроспективное исследование

В контрольной группе хронический аднексит был выявлен у 6 пациенток (10,0 %), УГИ – у 6 (10,0 %), эрозия шейки матки – у 5 (8,3 %) и хронический кольпит – у 5 (8,3 %) пациенток. Таким образом, у пациенток с ОМП достоверно чаще встречались воспалительные заболевания гениталий и УГИ ($p < 0,05$).

Не было выявлено статистической разницы в отношении частоты встречаемости миомы матки, нарушений менструального цикла (НМЦ), дисплазии шейки матки, хронического эндометрита и кондиломатоза вульвы у пациенток всех групп ($p > 0,05$).

Акушерский анамнез был отягощен у 19 повторнородящих (21,6 %) основной группы, у 21 (29,2 %) – в группе сравнения и у 11 (17,8 %) – в контрольной группе (Рисунок 3.3).

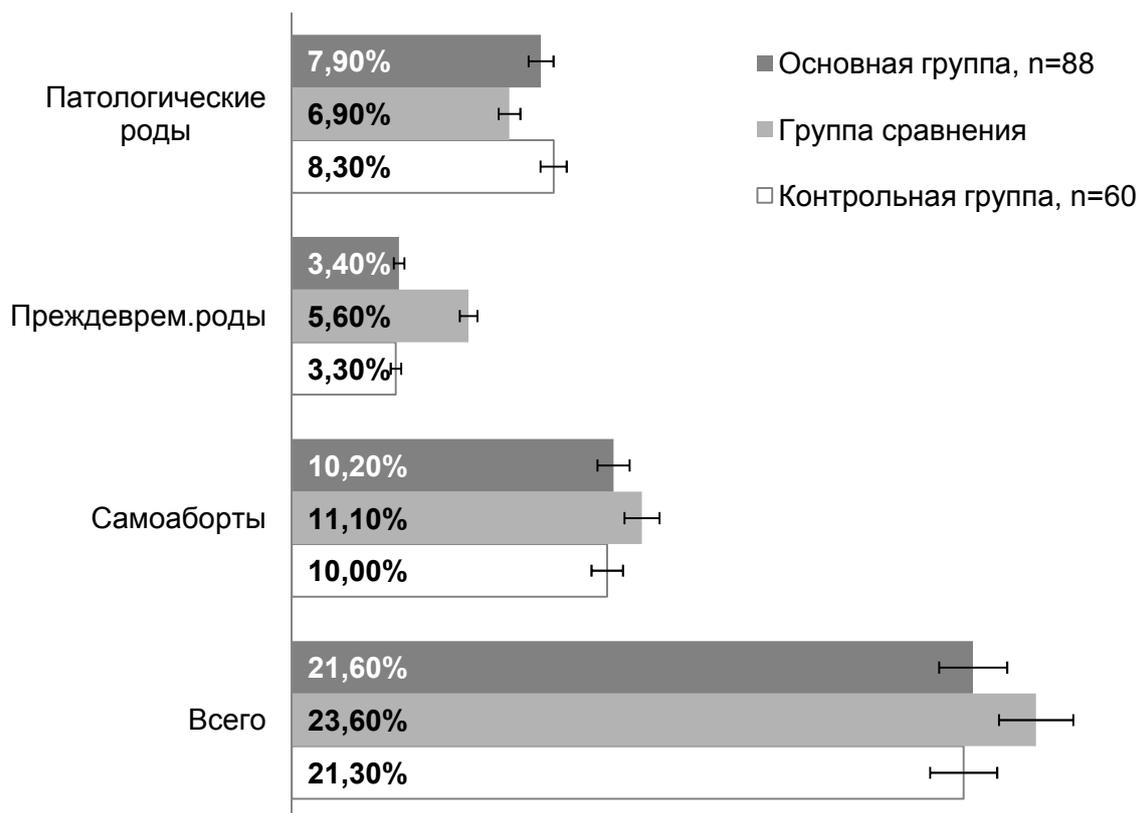


Рисунок 3.3 – Акушерский анамнез женщин, включенных в ретроспективное исследование

Самопроизвольные аборт наблюдались у 9 пациенток (10,2 %) в основной группе, у 8 женщин (11,1 %) – в группе сравнения и у 6 (10,0 %) – в

контрольной группе. Исход беременности был проанализирован у 26 женщин основной группы, 24 – в группе сравнения и у 25 – в контрольной группе. Среди пациенток основной группы преждевременные роды произошли у 3 женщин (3,4 %), патологические роды – у 7 пациенток (7,9 %), у 1 пациентки беременность закончилась антенатальной гибелью плода. В группе сравнения преждевременные роды произошли у 4 (5,6 %) пациенток, у 5 женщин (6,9 %) – патологические роды. В контрольной группе у 2 пациенток (3,3 %) произошли преждевременные роды и у 5 (8,3 %) – прошли патологические роды. У пациенток основной группы родилось 26 детей, из них 1 ребенок умер на 3-и сутки, и еще 1 – в возрасте 2 месяцев. В группе сравнения родилось 26 детей, в том числе – 2 двойни; 1 ребенок умер в возрасте 11 дней. В контрольной группе родилось 25 детей, и 1 ребенок умер в возрасте 1 месяца из-за врожденного порока сердца. Таким образом, достоверной разницы по акушерскому анамнезу у женщин обеих групп не было выявлено ($p > 0,05$).

Внематочная беременность была в анамнезе у 3 женщин (4,2 %) из группы сравнения, у 2 из них она закончилась сальпингоэктомией, в то же время в основной группе и в группе контроля данная патология не встречалась.

Среди особенностей течения настоящей беременности следует отметить, что угроза прерывания беременности встречалась в основной группе на 6,3 % реже, чем в группе сравнения (у 36 пациенток (40,9 %) и у 34 женщин (47,2 %) соответственно) и в 3,5 раза чаще, чем в контрольной группе (у 7 пациенток (11,7 %)) (Рисунок 3.4).

При этом из них в основной группе угроза прерывания беременности наблюдалась одинаково часто 1-м и во 2-м триместре, в группе сравнения – у 21 (61,7 %) – в 1-м триместре и у 13 (38,3 %) – во 2-ом, а в контрольной группе – у 5 (71,4 %) и 2 (28,6 %) пациенток соответственно. Угроза преждевременных родов отмечалась у 13 пациенток (14,8 %) основной группы, у 13 (18,6 %) в группе сравнения и у 6 женщин (10,0 %) – в контрольной группе, что было в 1,5 раза реже, чем в основной группе ($p < 0,05$).

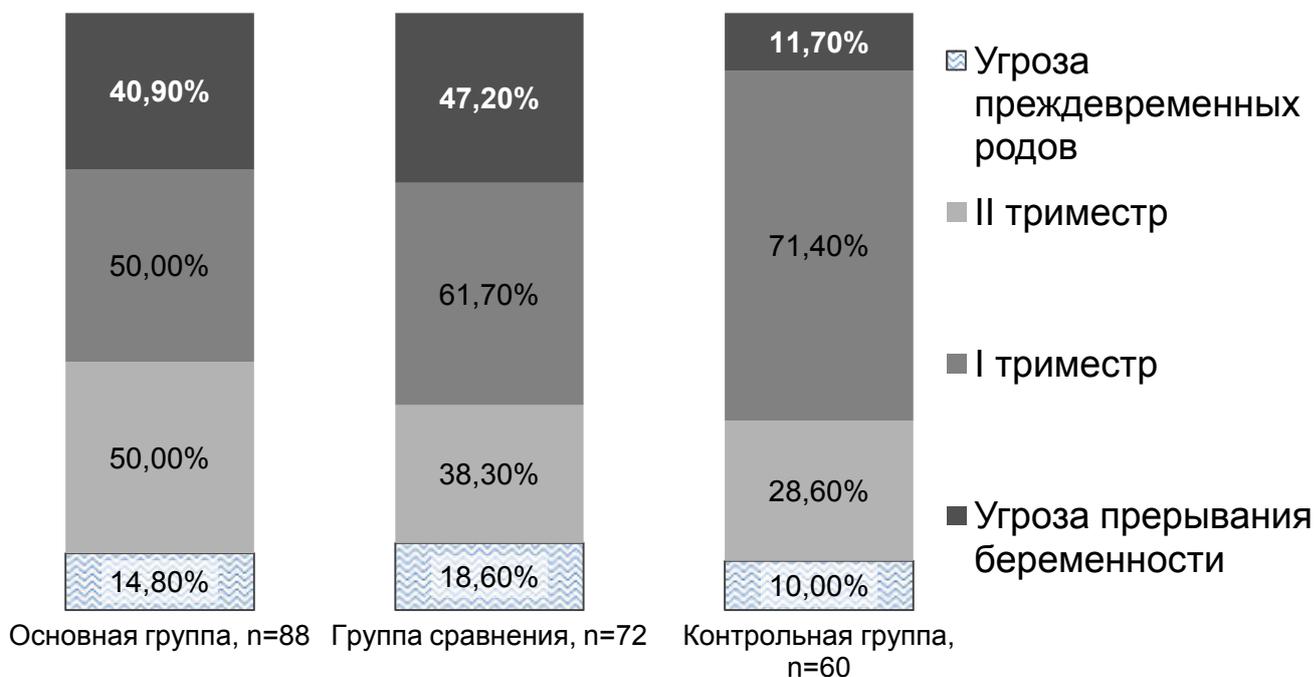


Рисунок 3.4 – Течение настоящей беременности у женщин, включенных в ретроспективное исследование

По уровню встречаемости токсикоза беременных, отеков беременных, анемии, фетоплацентарной недостаточности, преэклампсии, а также ОРВИ, пневмонии и плевритов во время беременности статистически значимых отличий выявлено не было.

Среди осложнений сопутствующей патологии при данной беременности можно отметить, что сахарный диабет наблюдался у 7 пациенток (7,7 %) основной группы, при этом в группе сравнения он выявлен не был ($p < 0,05$). У всех этих пациенток наблюдались осложнения сахарного диабета в виде ангиопатии сетчатки (у 3 пациенток (3,4 %), полинейропатии (у 3 пациенток (3,4 %) и нефропатии – у 1 беременной (1,1 %). В контрольной группе сахарный диабет был выявлен у 2 (3,3 %) пациенток и протекал без осложнений. Кроме того, в основной группе в 2,5 раза чаще, чем в группе сравнения и в 3,1 раза чаще, чем в контрольной группе встречались ЗППП (6,8; 2,8 и 1,7 % случаев соответственно, $p < 0,05$).

В группе сравнения чаще выявлялись заболевания ЦНС – у 6 женщин (8,3 %), преимущественно за счет нейро-циркуляторной дистонии по

кардиальному типу; вегето-сосудистой дистонии (у 5 пациенток (6,9 %). В основной группе данная патология встречалась у 4 (4,5 %) и 1 (1,1 %) пациентки соответственно, а в контрольной – у 5 (8,3 %) и 2 (3,3 %) женщин соответственно ($p < 0,05$).

Как видно из Рисунка 3.5, бессимптомная бактериурия в 8,8 раз чаще наблюдалась в группе сравнения, чем в основной группе (соответственно 7 (9,72 %) пациенток и 1 (1,1 %) пациентка, $p < 0,05$).

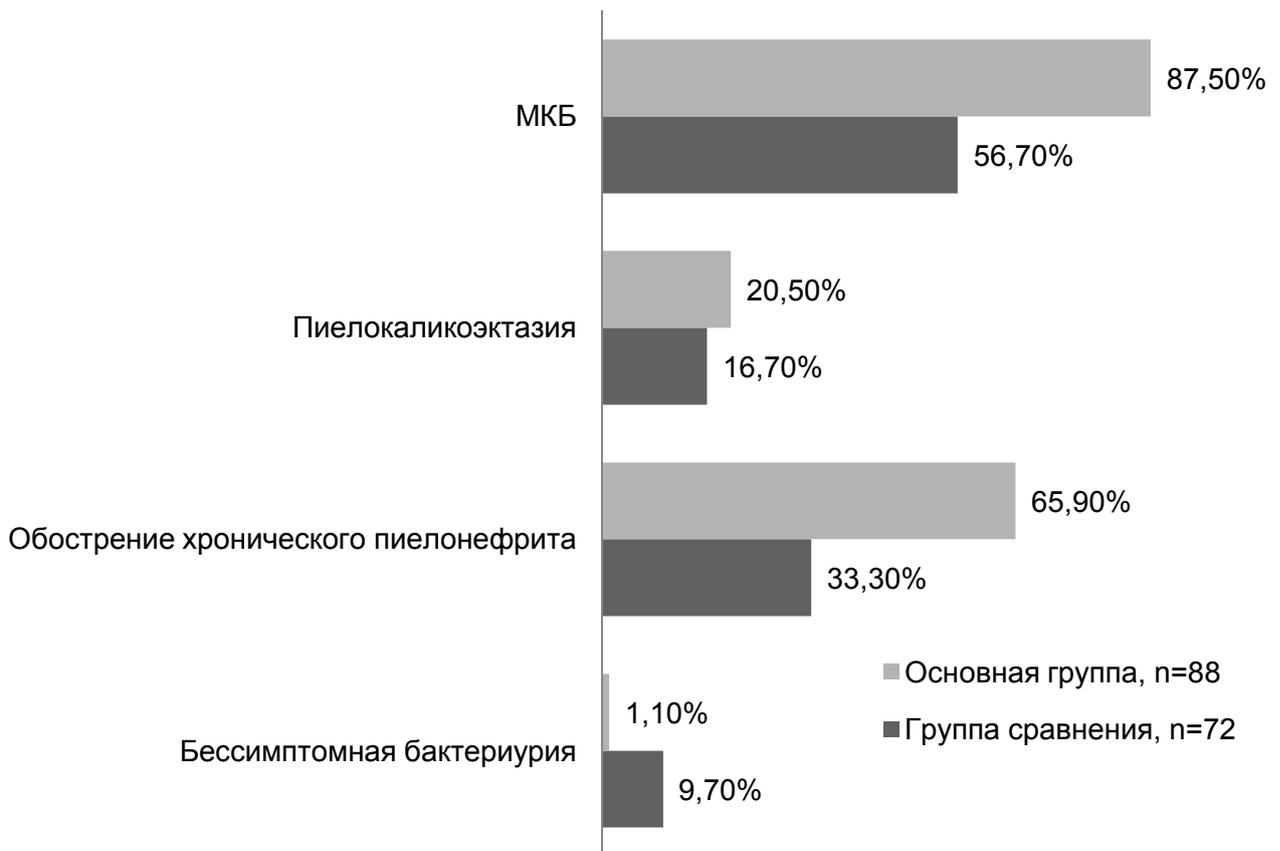


Рисунок 3.5 – Осложнения настоящей беременности у женщин, включенных в ретроспективное исследование

С нашей точки зрения, это можно объяснить тем, что в основной группе наличие бактерий в моче сопровождалось клинической симптоматикой, в отличие от группы сравнения. Обострение хронического пиелонефрита практически в 2 раза чаще проявлялось в основной группе – у 58 беременных (65,9 %) и у 24 (33,3 %) – в группе сравнения ($p < 0,05$).

Помимо этого, у 3 пациенток основной группы (3,4 %) была выявлена единственная почка, а в группе сравнения – у 3 пациенток (4,8 %) наблюдалось удвоение чашечно-лоханочного аппарата и еще у 2 (2,8 %) – поликистоз почек. Двухсторонняя пиелокаликоектазия наблюдалась у 18 пациенток (20,5 %) основной группы. В группе сравнения данная патология была выявлена у 12 беременных (16,7 %).

МКБ во время беременности достоверно чаще встречалась у пациенток основной группы – 77 (87,5 %), чем в группе сравнения – у 41 (56,7 %) женщины ($p < 0,05$). В контрольной группе данная патология не встречалась.

Обструкция почки наблюдалась у всех беременных в основной группе, причем у 3 из них (3,4 %) имела место двухсторонняя обструкция почек. Из них в 2,0 раза чаще наблюдалась обструкция правой почки (у 58 пациенток – 65,9 %, чем левой (у 30 пациенток – 34,1 %), что можно объяснить топографо-анатомическими особенностями расположения сосудов и мочеточников. В группе сравнения подобная патология не встречалась.

Обструкция мочевыводящих путей на фоне МКБ чаще наблюдалась во 2-м триместре беременности (у 61,1 % была выявлена обструкция во 2-м триместре, у 38,9 % – в 3-м триместре беременности). У 1 пациентки основной группы наблюдалась ХПН 1 ст., у 1 был выявлен уросепсис. Все эти состояния требовали неотложных мер по дренированию МВП. У 21 пациентки основной группы (23,9 %) уже имела место предшествующая нефростомия во время данной беременности.

Основными методами подтверждения диагноза ренальной обструкции у беременных основной группы были: радиоизотопная ренография, при которой выявлялся обструктивный тип ренографической кривой, и данные УЗИ с ЦДК выброса мочи из устьев мочеточников, которые свидетельствовали о снижении фракции выброса на стороне обструкции. Полученные в результате этих обследований данные помогли в верификации диагноза и обусловили проведение операции по дренированию мочевыводящих путей и купированию такого небезопасного состояния, как блок почки, у исследуемых пациенток.

В основной группе по поводу ОМП проводилась операция – чрескожная пункционная нефростомия. При этом у 36 пациенток (63,6 %) была проведена ЧПНС справа и у 26 (29,6 %) – слева, еще у 3 (3,4 %) – была выполнена двухсторонняя нефростомия. Кроме того, ренефростомия проводилась у 10 пациенток (11,4 %). У 20 пациенток (22,7 %) по поводу ренальной обструкции проводилось стентирование мочеточников.

Среди пациенток основной группы 63 женщины (71,6 %) были выписаны домой беременными после проведенного дренирования МВП, 8 (9,1 %) – были досрочно родоразрешены путем операции кесарево сечение (по поводу МКБ и обструкции почки) с последующей реабилитацией мочевыводящей системы, и у 17 пациенток (19,3 %) состоялись срочные нормальные роды.

В группе сравнения после проведенного консервативного лечения были выписаны беременными 46 женщин (63,9 %), были родоразрешены путем операции кесарево сечение по различным показаниям 6 пациенток (8,3 %), и родили самостоятельно 20 женщин (27,8 %).

В контрольной группе 18 пациенток (30,0 %) были родоразрешены путем операции кесарево сечение, и у 42 женщин (70,0 %) состоялись естественные роды.

Среднее количество койко-дней у беременных основной группы составило $12,55 \pm 1,21$, из них $2,3 \pm 0,45$ койко-дней было проведено до операции/родов и $10,12 \pm 1,08$ койко-дней – после операции/родов. В группе сравнения среднее количество койко-дней составило $15,75 \pm 1,92$, из них $11,92 \pm 1,64$ – до родов и $3,45 \pm 0,93$ – после родов. В контрольной группе среднее количество койко-дней составило $10,23 \pm 1,56$, причем из них $6,45 \pm 1,08$ было проведено до родов и $4,21 \pm 0,46$ – после родов.

Таким образом, на основании проведенного ретроспективного анализа историй беременности и родов можно сделать следующие выводы.

1) Основными осложнениями беременности и родов у пациенток с обструкцией мочевыводящих путей являются: угроза прерывания беременности – в 3,5 раза чаще и угроза преждевременных родов – в 1,5 раза чаще, чем в

контрольной группе ($p < 0,05$); досрочное родоразрешение оперативным путем – у 9,1 % беременных в основной группе по поводу блока почки, что влечет за собой выхаживание недоношенных детей.

2) Среди особенностей анамнеза пациенток с обструкцией мочевыводящих путей отмечено, что у них в 5,5 раз чаще выявляются урогенитальные инфекции ($p < 0,05$), в 1,5 раза чаще – МКБ ($p < 0,05$); в 3,5 раза чаще встречается хронический аднексит ($p < 0,05$), и в 1,8 раз чаще – хронический кольпит, чем у пациенток группы сравнения ($p < 0,05$).

3) У беременных с обструкцией мочевыводящих путей в 2,5 раза чаще, чем в группе сравнения, выявляются ЗППП ($p < 0,05$) и в 2,0 раза чаще – обострение хронического пиелонефрита ($p < 0,05$).

4) Обструкция мочевыводящих путей на фоне мочекаменной болезни чаще наблюдается во 2-ом триместре беременности (у 61,1 % пациенток, у 38,9 % – в 3-ем триместре), что требует ургентного оперативного вмешательства по устранению блока почки.

Данные литературы о подходах к ведению беременных с обструкцией мочевыводящих путей противоречивы. Не разработан алгоритм дифференцированного подхода к выбору метода снятия блока почки (стентирование или ЧПНС) в зависимости от срока гестации и степени обструкции МВП, а также дальнейшего ведения беременности.

На данный момент нет четких критериев для выбора метода родоразрешения таких пациенток и профилактики перинатальной патологии у новорожденных. Все вышеперечисленное требует проведения дальнейших исследований, чему и посвящена данная работа.

ГЛАВА 4

КЛИНИКО-ТЕОРЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ ОЗОНОТЕРАПИИ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БЕРЕМЕННЫХ С ОБСТРУКЦИЕЙ МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ

4.1. Клиническая характеристика пациенток, включенных в проспективное исследование

Для проведения проспективного исследования нами было обследовано 77 беременных с обструкцией мочевыводящих путей, которым было выполнено дренирующее пособие в виде наложения ЧПНС или стентирования мочеточника.

В зависимости от проводимого в дальнейшем лечения они были разделены на две подгруппы. В первую подгруппу вошли беременные ($n = 40$), у которых традиционная схема лечения была дополнена внутривенным введением озонированного физиологического раствора, концентрация озона составила 0,4–0,6 мг/мл, доза вводимого раствора – 200,0 мл, количество сеансов – 5–7 (в зависимости от состояния пациентки и переносимости процедуры). Вторую подгруппу составили 37 беременных, которым назначалась традиционная схема терапии обструктивного пиелонефрита (антибиотики, спазмолитики, уросептики) согласно приказу МЗ ДНР №837 от 08.05.2019.

В группу контроля вошли 35 относительно здоровых беременных (без патологии почек).

По возрасту и социальному статусу все исследуемые группы были статистически сопоставимы ($p > 0,05$). Во всех группах преобладали жительницы города (88,6 и 94,6 %) и в большинстве случаев – домохозяйки (42,5 и 54,3 %). Что касается семейного статуса, большинство женщин в каждой группе состояли в браке (55,0 и 71,4 % соответственно).

При анализе репродуктивной функции и паритета беременностей было установлено, что первобеременных в I подгруппе было 22 (55,0 %), повторнобеременных – 18 (45,0 %), причем 3 и более беременностей

наблюдалось у 6 (15,0 %) пациенток. При этом во II подгруппе первобеременных было 16 (43,2 %), повторнобеременных – 21 (56,8 %), среди них 3 и более беременности были зарегистрированы у 11 (29,7 %) женщин (Рисунок 4.1).

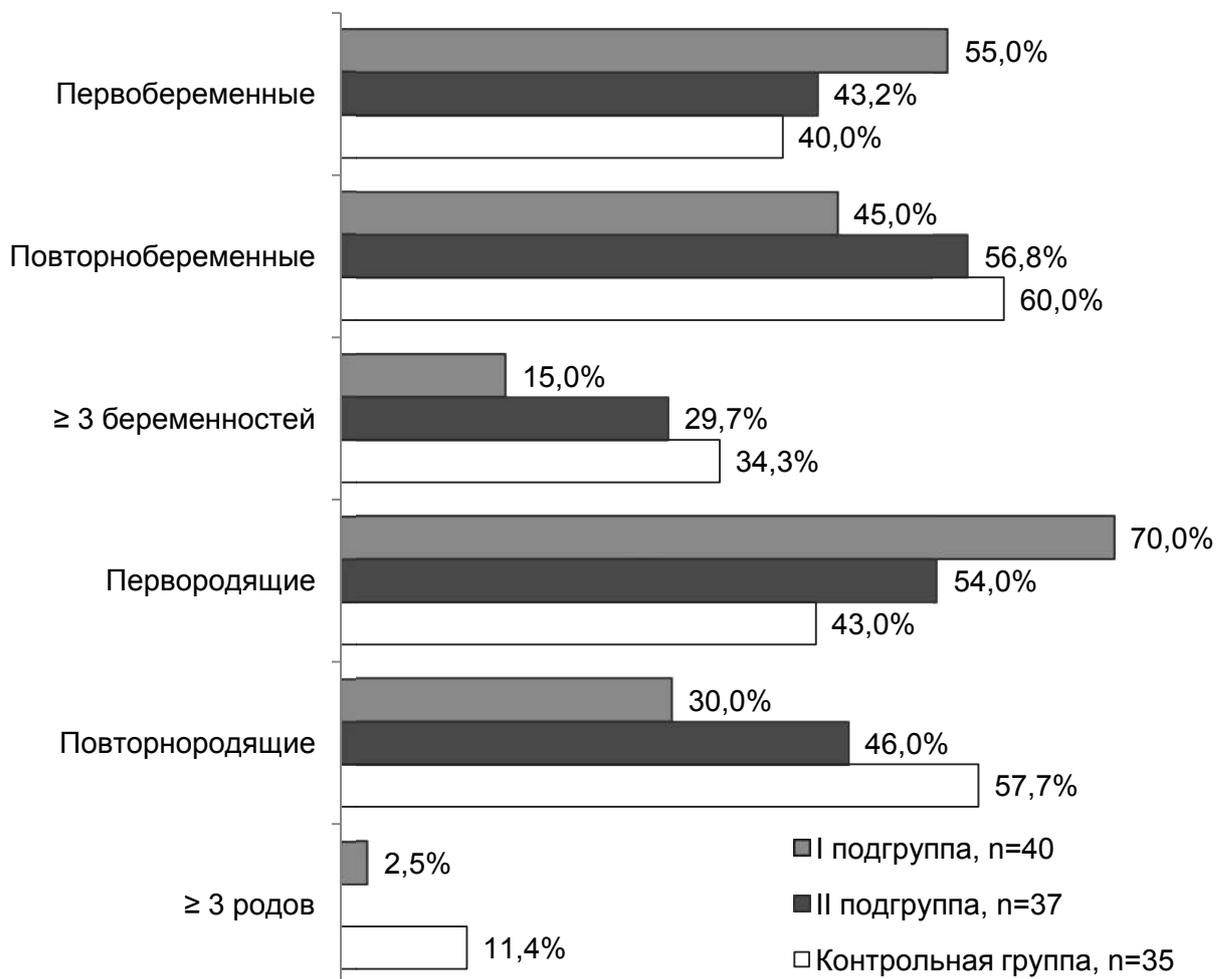


Рисунок 4.1 – Паритет беременностей у обследованных пациенток

В контрольной группе первобеременных было 14 (40,0 %), повторнобеременных – 21 (60,0 %), а 3 и более беременности среди них наблюдались у 12 (34,3 %) пациенток.

Первородящих в I подгруппе было 28 пациенток (70,0 %), повторнородящих – 12 (30,0 %), причем у 1 женщины было 4 родов. Во II подгруппе первородящих было 20 (54,0 %), повторнородящих – 17 (46,0 %) пациенток. В контрольной группе первородящих было 15 (42,3 %), повторнородящих – 20 (57,7 %), при этом у 4 женщин (11,4 %) произошло 3 и более родов.

Исходя из этих данных, можно говорить о том, что во II подгруппе и в контрольной группе не менее трех беременностей было зарегистрировано соответственно в 1,9 и в 2 раза чаще, чем в I подгруппе ($p < 0,05$). При этом 3 и более родов в 4 раза чаще отмечено в контрольной группе по сравнению с I подгруппой. Первородящих в I подгруппе было на 24,0 % больше, чем во II подгруппе, и на 27,2 % больше, чем в группе контроля ($p < 0,05$).

Акушерский анамнез был отягощен у 15 беременных I подгруппы (37,5 %), у 16 (43,2 %) – во II подгруппе и у 12 (34,2 %) в контрольной группе (Рисунок 4.2).

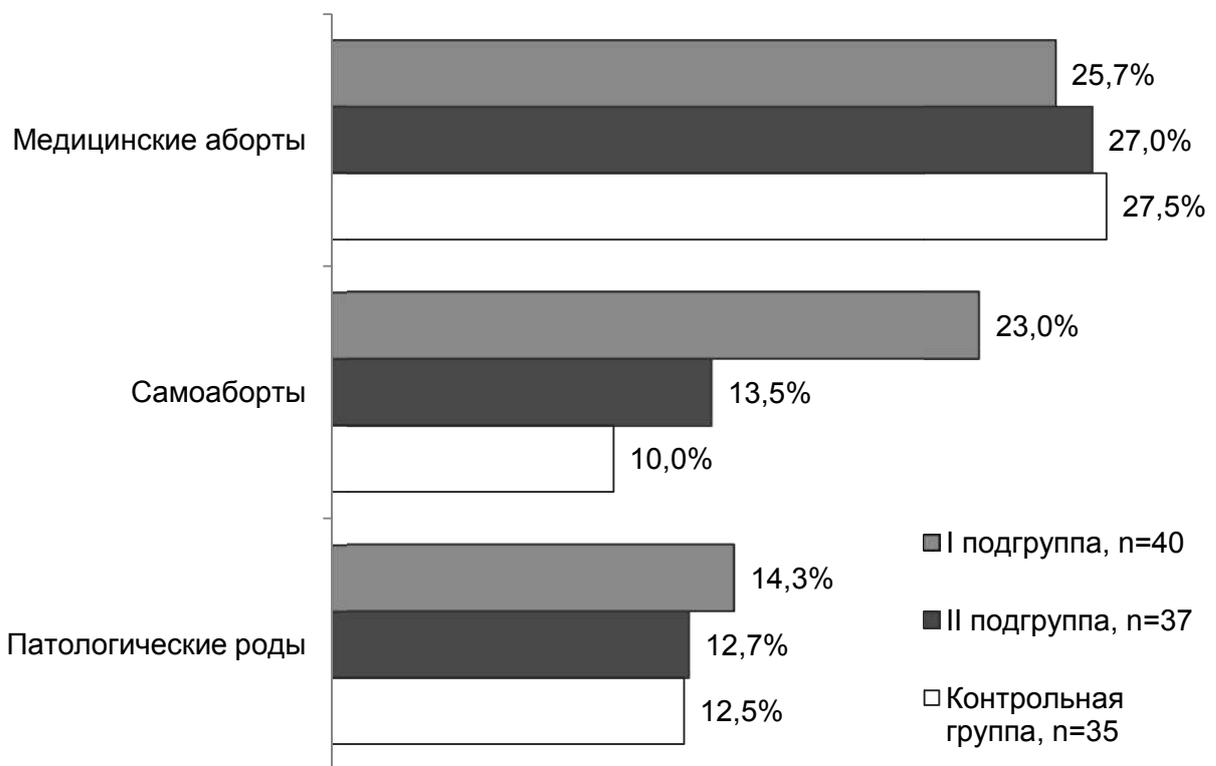


Рисунок 4.2 – Особенности акушерского анамнеза у обследованных пациенток

Медицинские аборты в анамнезе имели 11 пациенток I подгруппы (27,5 %), 10 – во II подгруппе (27,0 %) и 8 в контрольной группе (22,9 %). Самопроизвольные аборты наблюдались у 4 пациенток I подгруппы (10,0 %), у 5 женщин II подгруппы (13,5 %) и у 8 (22,9 %) – в контрольной группе. У одной женщины во II подгруппе в анамнезе была внематочная беременность. Всего у 12 пациенток в I подгруппе в анамнезе были роды, из них в 5 случаях (12,5 %) было проведено кесарево сечение.

У 17 пациенток II подгруппы в анамнезе были роды, причем в одном случае проводилась ручная ревизия полости матки. У 20 женщин контрольной группы в анамнезе были роды, из которых 13 (37,2 %) были нормальными, 2 родов закончились путем операции кесарево сечение (5,7 %) и по 1 случаю (2,9 %) приходилось на такие осложнения, как: дефект дольки плаценты, симфизиопатия и глубокий разрыв влагалища.

Таким образом, в контрольной группе самопроизвольные аборт наблюдались в 2,3 раза чаще, чем в I подгруппе и в 1,7 раза чаще, чем во II подгруппе ($p < 0,05$).

У пациенток I подгруппы родилось 12 детей, из них 1 ребенок умер в возрасте 28 дней в связи с внутриутробной инфекцией. Во II подгруппе родилось 16 детей, 1 ребенок умер антенатально в сроке 30 недель от фетоплацентарной недостаточности. У пациенток контрольной группы родилось 18 детей, 2 умерли антенатально и 1 – в возрасте 7 дней (причина смерти не выяснена).

При анализе гинекологического анамнеза выявлено следующее: НМЦ по типу опсоменореи – в 2,7 раза чаще во II подгруппе, чем в I (у 2 пациенток (5,0 %) – в I подгруппе и у 5 (13,5 %) – во II подгруппе, $p < 0,05$) (Рисунок 4.3).

Эрозия шейки матки встречалась у 11 пациенток I подгруппе (27,5 %) и у 12 – во II подгруппе (32,4 %). Хронический кольпит был обнаружен у 2 пациенток (5,4 %) во II подгруппе, при этом в основной группе данная патология выявлена не была ($p < 0,05$).

Среди женщин I подгруппы 4 (10,0 %) перенесли в анамнезе операции на маточных трубах, что было в 3,7 раза чаще, чем во II подгруппе (у 1 пациентки (2,7 %), $p < 0,05$). Миома матки была выявлена у 2 пациенток I подгруппы (5,0 %), а во II подгруппе данная патология не встречалась. В то же время вагинальный кандидоз был обнаружен у 2 пациенток II подгруппы и не встречался среди пациенток I подгруппы. Не было выявлено статистической разницы в отношении частоты встречаемости хронического аднексита, СПКЯ, ЗППП, полипов эндометрия, фиброзно-кистозной мастопатии и перенесенных операциях на яичниках у всех пациенток основной группы ($p > 0,05$).

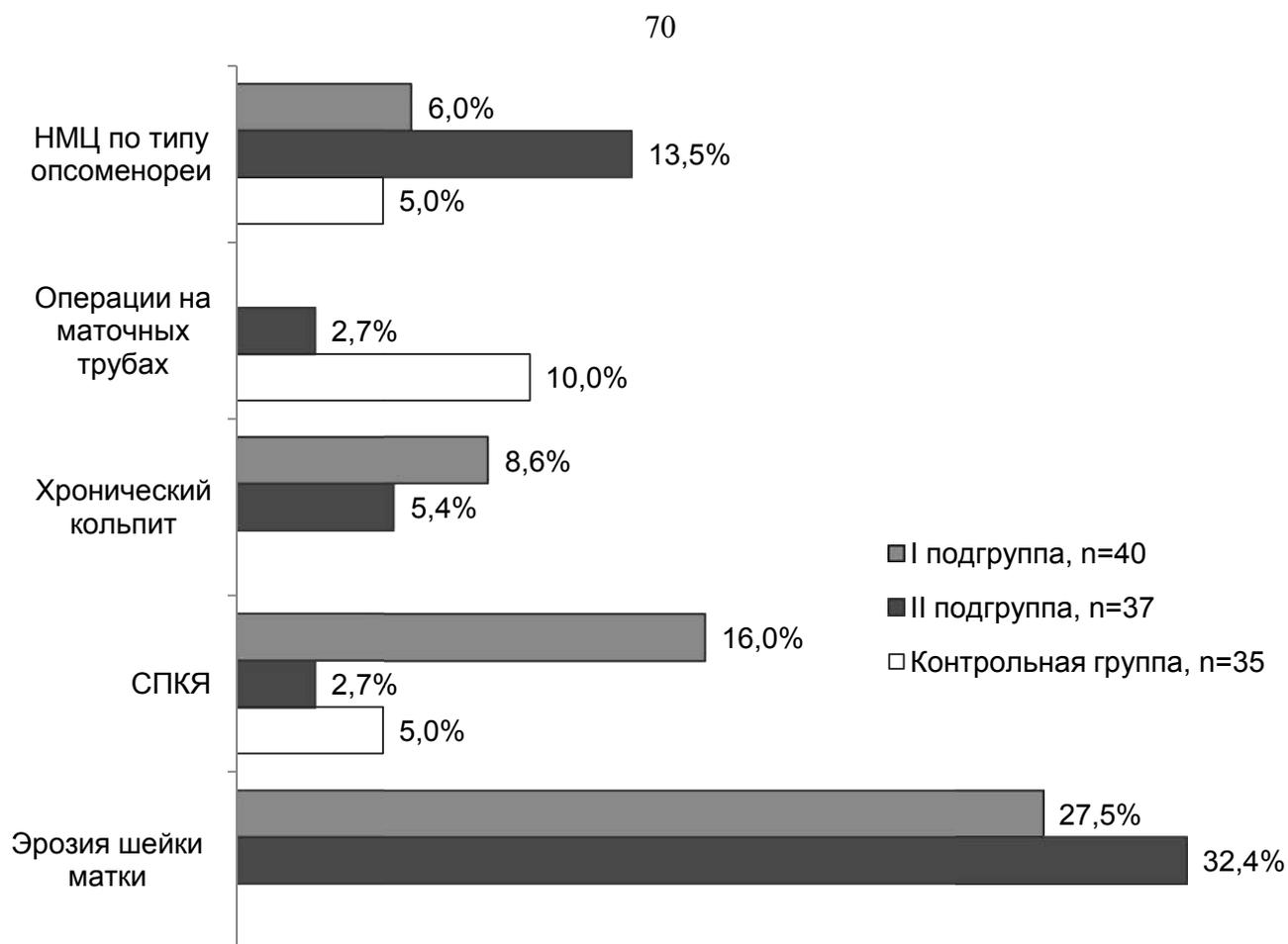


Рисунок 4.3 – Особенности гинекологического анамнеза у обследованных пациенток

В контрольной группе НМЦ по типу опсоменореи наблюдалось у 2 женщин (5,7 %), по типу гиперполименореи – у 2 (5,7 %), вторичное бесплодие также у 2 (5,7 %); эрозия шейки матки – у 17 (48,6 %); хронический аднексит – у 5 (14,2 %); хронический кольпит – у 3 (8,6 %); СПКЯ – у 6 (16,1 %), миома матки – у 2 (5,7 %), полип эндометрия – у 3 (8,6 %) и фиброзно-кистозная мастопатия – у 2 (5,7 %) женщин.

При исследовании соматического анамнеза мы выявили, что у большинства пациенток как I, так и II подгруппы были выявлены хронический пиелонефрит (у 24 (60,0 %) и 23 (62,2 %) женщин соответственно) и мочекаменная болезнь (у 30 (75,0 %) и 27 (72,9 %) пациенток соответственно) (Таблица 4.1). Также было установлено, что у 2 (5,4 %) пациенток II подгруппы и у 1 (2,5 %) – в I подгруппе проводилась пластика пиело-уретерального синуса. По другим сравниваемым

параметрам обе исследуемые подгруппы были статистически сопоставимы ($p > 0,05$).

Таблица 4.1 – Соматический анамнез обследованных пациенток

Показатель	I подгруппа, n = 40		II подгруппа, n = 37		Контрольная группа, n = 35	
	n	$P \pm p, \%$	n	$P \pm p, \%$	n	$P \pm p, \%$
Заболевания ССС:						
– ВПС	2	$5,00 \pm 0,06$	1	$2,71 \pm 0,14$	2	$5,72 \pm 0,28$
– Варикозная болезнь нижних конечностей	4	$10,00 \pm 1,21$	3	$8,11 \pm 0,28$	4	$11,4 \pm 0,09$
Заболевания органов ЖКТ:						
– Хронический гастрит	3	$7,50 \pm 0,09$	3	$8,11 \pm 0,28$	4	$11,4 \pm 0,09$
– Хронический холецистит	5	$12,50 \pm 1,23^*$	4	$10,82 \pm 1,64^*$	6	$17,1 \pm 3,15$
– Хронический панкреатит	1	$2,50 \pm 0,08$	0	$0,00^*$	3	$8,58 \pm 0,07$
Заболевания МВП:						
– Хронический пиелонефрит	24	$60,00 \pm 1,74^*$	23	$62,17 \pm 2,32^*$	0	$0,00$
– МКБ	30	$75,00 \pm 3,65^*$	27	$72,98 \pm 4,29^*$	0	$0,00$
– Хронический цистит	1	$2,50 \pm 0,06^*$	0	$0,00^*$	0	$0,00$
Эндокринная патология: диффузный зоб	1	$2,50 \pm 0,06^*$	1	$2,71 \pm 0,14^*$	6	$17,1 \pm 3,12$
Заболевания нервной системы: дисциркуляторная энцефалопатия	2	$5,00 \pm 0,12$	1	$2,71 \pm 0,14$	2	$5,72 \pm 0,28$
Заболевания крови: анемия	3	$7,50 \pm 0,09^*$	2	$5,41 \pm 0,28^*$	1	$2,86 \pm 0,14$
Заболевания дыхательных путей: хронический бронхит	3	$7,50 \pm 0,09$	3	$8,11 \pm 0,32$	1	$2,86 \pm 0,14$
Заболевания глаз: миопия	2	$5,00 \pm 0,12$	2	$5,41 \pm 0,28$	3	$8,58 \pm 0,07$
Операции:						
– Аппендэктомия	6	$15,00 \pm 0,18^*$	5	$13,52 \pm 3,15^*$	0	$0,00$
– Пластика пиело- уретерального сегмента	1	$2,50 \pm 0,06$	2	$5,41 \pm 0,28^*$	0	$0,00$
Примечание.	* – различия с контрольной группой достоверны при $p < 0,05$					

В контрольной группе в 1,4 раза чаще, чем в основной группе, встречались хронический холецистит (у 6 (17,1 %) и 5 пациенток (12,5 %) соответственно) и в 6,8 раза чаще – диффузный токсический зоб (у 6 женщин (17,1 %) и 1 пациентки (2,5 %) соответственно), $p < 0,05$.

Среди особенностей течения настоящей беременности следует отметить, что в основной группе в каждом втором случае встречалась анемия легкой степени – у 22 пациенток (55,0 %) в I подгруппе и у 22 (59,5 %) – во II подгруппе (Таблица 4.2).

Таблица 4.2 – Особенности течения настоящей беременности у обследованных женщин

Показатель	I подгруппа, n = 40		II подгруппа, n = 37		Контрольная группа, n = 35	
	N	P ± p, %	N	P ± p, %	N	M ± m, %
Токсикоз 1 половины беременности	11	27,50 ± 1,44	9	24,33 ± 1,98	8	22,86 ± 1,61
Анемия легкой степени	22	55,00 ± 1,72*	22	59,46 ± 2,31*	13	37,15 ± 1,16
Угроза самоаборта до 12 нед.	9	22,50 ± 0,58	11	29,73 ± 0,61	10	28,58 ± 0,62
Угроза самоаборта с 13 по 21 нед.	6	15,00 ± 0,06	5	13,52 ± 0,06	3	8,58 ± 0,07
Угроза преждевременных родов	11	27,50 ± 0,58*	13	35,13 ± 0,52*	7	20,00 ± 0,42
Низкая плацентация	6	15,00 ± 5,35*	4	10,82 ± 6,25*	1	2,86 ± 0,14
Симфизиопатия	5	12,50 ± 1,62*	4	10,82 ± 1,64	3	8,58 ± 0,07
ФПН	10	25,00 ± 0,46*	9	24,30 ± 0,50*	3	8,58 ± 0,07
СЗРП	4	10,00 ± 0,14*	3	8,10 ± 0,28*	1	2,86 ± 0,14
Дистресс плода	11	27,50 ± 0,58*	12	32,4 ± 0,67*	2	5,72 ± 0,28
Многоводие	14	35,00 ± 2,32*	14	37,80 ± 3,65*	5	14,20 ± 3,14
ОРВИ	10	25,00 ± 0,81	10	27,03 ± 1,22	11	31,43 ± 0,97
ЗППП: уреаплазмоз	3	7,50 ± 0,47*	2	5,41 ± 0,08*	0	0,00
Преэклампсия легкой степени	4	10,00 ± 0,14	3	8,11 ± 0,28	2	5,72 ± 0,28
Преэклампсия средней степени	2	5,00 ± 0,15	3	8,11 ± 0,28	1	2,86 ± 0,14

Продолжение Таблицы 4.2

Показатель	I подгруппа, n = 40		II подгруппа, n = 37		Контрольная группа, n = 35	
	N	P ± p, %	N	P ± p, %	N	M ± m, %
Бессимптомная бактериурия	3	7,50 ± 0,09*	4	10,82 ± 1,22	10	28,6 ± 1,41
Гестационный пиелонефрит	4	10,00 ± 0,14	4	10,82 ± 1,22	0	0,00
Обострение хронического пиелонефрита	7	17,50 ± 0,25*	6	16,22 ± 3,25 *	0	0,00
Пиелокаликоектазия	15	37,50 ± 3,48*	15	40,54 ± 3,77*	0	0,00
Пиелокаликоектазия двусторонняя	3	7,50 ± 0,09*	2	5,41 ± 0,08*	0	0,00
Почечная колика	13	32,50 ± 3,25*	15	40,50 ± 3,77*	0	0,00
МКБ	31	77,50 ± 4,28*	28	75,68 ± 4,31*	0	0,00
Примечания: * – различия с контрольной группой достоверны при p < 0,05						

Это можно связать с тем, что у пациенток с хроническими заболеваниями почек, согласно данным литературы, снижается выработка эритропоэтина, что приводит к уменьшению выработки эритроцитов и, как следствие, – к анемии.

Также в основной группе чаще выявлялась низкая плацентация (в I подгруппе – у 6 пациенток (15,0 %), во II подгруппе – у 4 (10,8 %)), чем в контрольной группе – у 1 женщины (2,9 %), p < 0,05. В отличие от контрольной группы, в основной группе достоверно чаще наблюдался дистресс плода в стадии компенсации (у 27,5 % пациенток в I подгруппе и у 32,4 % – во II подгруппе), что можно объяснить снижением компенсаторных возможностей материнского организма при ОМП. Кроме того, в обеих подгруппах встречался холестаза беременных (у 3 пациенток в I подгруппе (7,5 %) и у 2 (5,4 %) – во II подгруппе) (Рисунок 4.4).

Сочетание этой патологии с МКБ у этих пациенток дает основание предполагать их склонность к камнеобразованию в различных органах и системах. В контрольной группе холестаза беременных не встречался.

Также у 3 женщин I подгруппы (7,5 %) и у 2 – во II подгруппе (5,4 %) был выявлен уреплазмоз, причем эта инфекция не была обнаружена в контрольной

группе. Кольпит достоверно чаще выявлялся в I подгруппе (у 7 пациенток (17,5 %)) и во II подгруппе (у 9 пациенток (24,3 %)), чем в группе контроля – у 3 пациенток (8,6 %), $p < 0,05$.

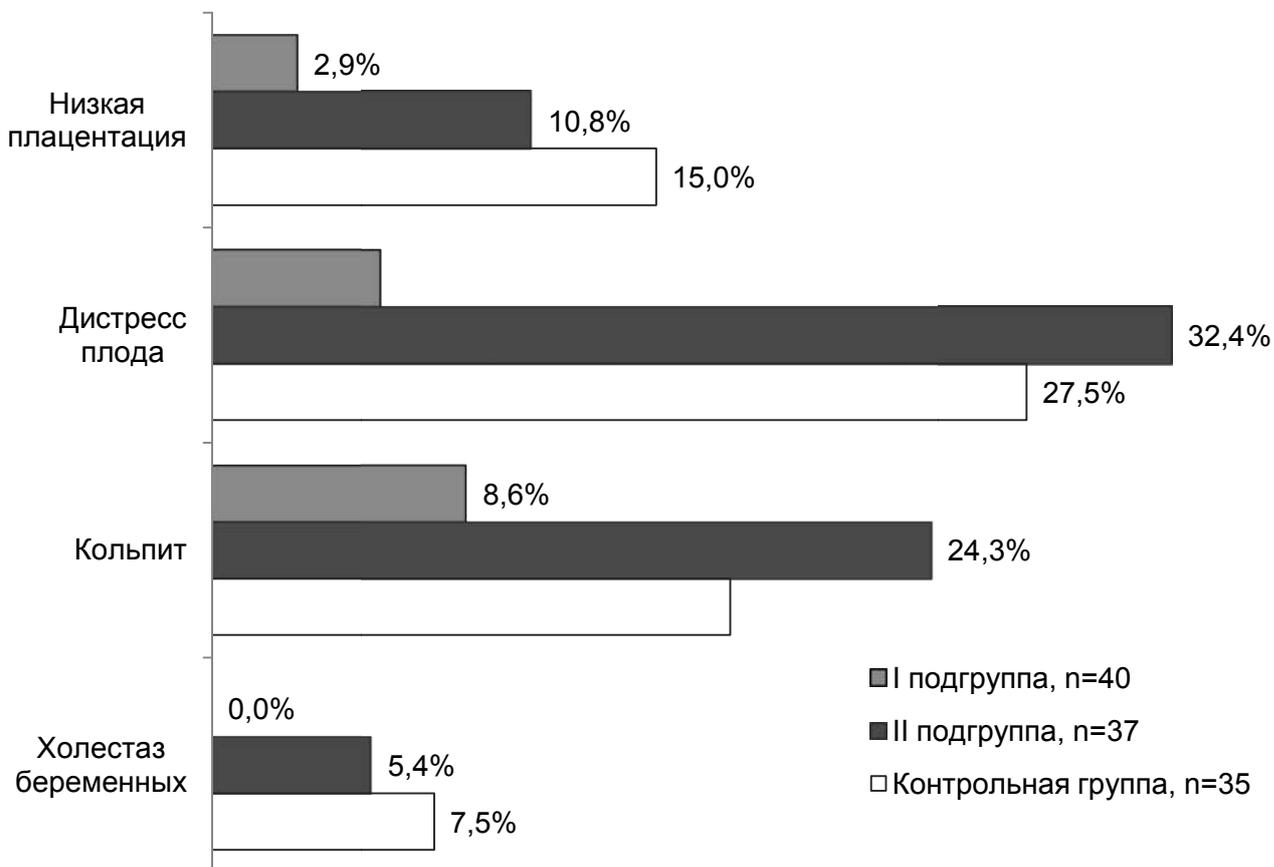


Рисунок 4.4. Особенности течения настоящей беременности у обследованных пациенток

Обострение хронического пиелонефрита наблюдалось у 7 пациенток I подгруппы (17,5 %) и у 6 – во II подгруппе (16,2 %) (Рисунок 4.5).

Пиелокаликоектазия была диагностирована у 15 женщин в I подгруппе (37,5 %) и у 15 – во II подгруппе (40,5 %), при этом в контрольной группе она не выявлялась. Чаще наблюдалась правосторонняя пиелокаликоектазия – у 10 пациенток (25,0 %) – в I подгруппе и у 8 (21,6 %) – во II подгруппе. У 77,5 % женщин I подгруппы и у 75,7 % – II подгруппы была выявлена мочекаменная болезнь.



Рисунок 4.5 – Урологические аспекты течения настоящей беременности

Таким образом, можно утверждать, что по социальному статусу и паритету беременностей, данным акушерского, гинекологического и соматического анамнезов исследуемые группы были статистически сопоставимы. В то же время необходимо отметить, что:

- во II подгруппе патологические роды встречались на 9,8 % реже, чем в I подгруппе, и на 11,6 % – чем в контрольной ($p < 0,05$);
- у 55,0 % пациенток I подгруппы и у 59,5 % во II подгруппе выявлялась анемия легкой степени, что, вероятно, можно связать со снижением выработки эритропоэтина в почках при обструктивном пиелонефрите;
- у 77,5 % женщин I подгруппы и у 75,7 % – во II подгруппе была выявлена МКБ;
- в контрольной группе в 2,7 раза чаще, чем в I подгруппе, и в 1,8 раза чаще, чем во II подгруппе, была обнаружена бессимптомная бактериурия

($p < 0,05$), что можно объяснить тем, что в исследуемых группах моча из пораженных верхних отделов мочевыводящих путей отводилась по нефростоме.

Таким образом, группы женщин, включенных в проспективное исследование, были репрезентативными, что дало нам возможность проводить дальнейшие клинические исследования, результаты которых освещены в следующих разделах нашей работы.

4.2. Некоторые показатели гомеостаза у пациенток с обструкцией мочевыводящих путей

Изучая показатели общего анализа крови обследованных женщин, мы выявили следующие закономерности: у беременных с обструкцией мочевыводящих путей уровни гемоглобина и эритроцитов определялись на достоверно более низком уровне, чем у здоровых беременных: анемия была выявлена у 59,7 % пациенток основной группы и у 34,3 % – в контрольной группе ($p < 0,05$) (Таблица 4.3).

Относительно показателей гематокрита наблюдалась подобная закономерность, что можно объяснить снижением показателей красной крови.

В отношении уровня лейкоцитов наблюдалась обратная картина: их показатели были достоверно выше у пациенток с обструкцией мочевыводящих путей (у 78,3 % пациенток I подгруппы и у 64,9 % – во II подгруппе), причем в основной группе чаще, чем в контрольной, наблюдался сдвиг лейкоцитарной формулы влево (количество палочкоядерных нейтрофилов в I и II подгруппах составило $9,15 \pm 1,35$ и $8,86 \pm 1,18$ % соответственно против $5,06 \pm 0,22$ % в контрольной группе, $p < 0,05$).

СОЭ у беременных с обструкцией мочевыводящих путей имела тенденцию к повышению по сравнению со здоровыми беременными, однако, эта разница не была статистически достоверной ($p > 0,05$).

Таблица 4.3 – Некоторые показатели общего анализа крови у обследованных женщин (M±m)

Показатель, ед.изм.	I подгруппа, n = 40	II подгруппа, n = 37	Контрольная группа, n = 35
Нв, г/л	107,18 ± 1,61	109,06 ± 1,44	114,32 ± 1,99
Эр, Т/л	3,18 ± 0,06*	3,21 ± 0,06*	3,76 ± 0,06
Нт, %	32,68 ± 0,58*	32,95 ± 0,59*	35,09 ± 0,63
Лейк., Г/л	10,76 ± 0,62*	9,79 ± 0,41*	9,05 ± 0,42
Эозинофилы, %	0,93 ± 0,19	0,87 ± 0,17	1,03 ± 0,17
Палочкоядерные, %	9,15 ± 1,35*	8,86 ± 1,18*	5,06 ± 0,22
Сегментоядерные, %	71,5 ± 1,00	69,6 ± 1,18	86,18 ± 17,38
Лимфоциты, %	17,65 ± 1,04	19,38 ± 1,03	18,52 ± 0,94
Моноциты, %	6,1 ± 0,32	6,41 ± 0,46	6,89 ± 0,35
СОЭ, мм/ч	32,95 ± 1,72	32,59 ± 2,31	30,52 ± 1,16
Примечания: * – различия с контрольной группой достоверны при p < 0,05			

Уровень тромбоцитов и протромбинового индекса (ПТИ) у беременных основной группы не отличались от показателей контрольной группы, p > 0,05 (Таблица 4.4).

Таблица 4.4 – Показатели коагулограммы крови у обследованных женщин (M±m)

Показатель, ед.изм.	I подгруппа, n = 40	II подгруппа, n = 37	Контрольная группа, n = 35
Тромбоциты, Г/л	233,5 ± 8,34	234,76 ± 9,25	237,78 ± 8,85
ПТИ, %	98,02 ± 1,31	96,45 ± 1,62	97,45 ± 0,83
АЧТВ, с	27,45 ± 0,50*	25,14 ± 0,46*	32,16 ± 0,18
Фибриноген, г/л	3,95 ± 0,54*	4,32 ± 0,04*	2,59 ± 0,14
Примечания: * – различия с контрольной группой достоверны при p < 0,05			

В то же время у беременных с обструкцией мочевыводящих путей такие важные показатели коагулограммы, как фибриноген и активированное частичное тромбопластиновое время, не выходили за пределы нормы беременных. Однако,

одновременно в обеих подгруппах уровень фибриногена был достоверно выше, чем в группе контроля ($p < 0,05$), а показатели АЧТВ – ниже, чем в контрольной группе ($p < 0,05$). Это может свидетельствовать о наличии тенденции к гиперкоагуляции при воспалительных заболеваниях у беременных.

В общем анализе мочи у 75,0 % пациенток I подгруппы и у 70,3 % – во II подгруппе определялась протеинурия, причем, уровень белка составлял от $0,23 \pm 0,08$ до $0,31 \pm 0,15$ г/л соответственно. Лейкоцитурия наблюдалась у 87,5 % беременных в I подгруппе и у 81,08 % – во II подгруппе, при этом в контрольной группе она встречалась лишь у 2 пациенток (5,7 %). Однако, бессимптомная бактериурия чаще выявлялась в контрольной группе, чем в основной (28,6 и 10,4 % соответственно), $p < 0,05$. Наличие солей в моче на 9,43 % чаще определялось во II подгруппе, чем в I подгруппе, причем соли были представлены в основном оксалатами (Таблица 4.5).

При биохимическом исследовании крови пациенток отмечалось достоверно значимое снижение концентрации общего белка, а также повышение концентрации мочевины и креатинина у беременных с обструкцией мочевыводящих путей в обеих подгруппах по сравнению со здоровыми, $p < 0,05$ (Таблица 4.6).

Другие биохимические показатели крови у беременных исследуемых групп не имели статистически значимых отличий от группы контроля ($p > 0,05$).

Таблица 4.5 – Показатели общего анализа мочи у обследованных женщин ($M \pm m$)

Показатель, ед.изм.	I подгруппа, n = 40	II подгруппа, n = 37	Контрольная группа, n = 35
Протеинурия, %	$75,0 \pm 0,08^*$	$70,28 \pm 0,15^*$	$31,43 \pm 0,05$
Лейкоцитурия, %	$87,50 \pm 2,38^*$	$81,08 \pm 2,32^*$	$5,72 \pm 0,94$
Цилиндрурия, %	$7,50 \pm 0,14^*$	$5,41 \pm 0,06^*$	$2,86 \pm 0,14$
Оксалат-, фосфат-, уратурия, %	$35,00 \pm 1,25^*$	$38,60 \pm 1,31^*$	$5,72 \pm 1,16$
Бактериурия, %	$10,00 \pm 1,28^*$	$10,81 \pm 1,34^*$	$28,60 \pm 2,83$
Примечания:	* – различия с контрольной группой достоверны при $p < 0,05$		

Таблица 4.6 – Показатели биохимического исследования крови у беременных сравниваемых групп ($M \pm m$)

Показатель, ед.изм.	I подгруппа, n = 40	II подгруппа, n = 37	Контрольная группа, n = 35
Общий белок, г/л	61,37 ± 0,67*	60,63 ± 0,81*	65,4 ± 0,99
Креатинин, мкмоль/л	123,44 ± 2,32*	119,85 ± 3,65*	75,08 ± 1,94
Мочевина, ммоль/л	7,4 ± 0,14*	6,7 ± 0,28*	3,55 ± 0,15
Примечания: * – различия с контрольной группой достоверны при $p < 0,05$			

Таким образом, при сравнении результатов общего клинического, биохимического исследования крови, коагулограммы, а также общего анализа мочи у беременных основной группы и контрольной группы, было выявлено, что у беременных течение обструкция мочевыводящих путей сопровождается:

- анемией легкой степени – у 57,1 % пациенток, лейкоцитозом со сдвигом лейкоцитарной формулы влево – у 62,3 % ($p < 0,05$);
- повышением уровня фибриногена и укорочением АЧТВ ($p < 0,05$);
- чаще встречается протеинурия, лейкоцитурия и чаще обнаруживаются соли ($p < 0,05$);
- гипопроотеинемией и повышением уровней креатинина и мочевины ($p < 0,05$);
- а также нарушением функции почек, печени и системного гемостаза.

4.3. Особенности микрофлоры мочевыводящих путей и влагалища у женщин с обструкцией мочевыводящих путей

В целях разработки рациональных методов профилактики и терапии воспалительного процесса в МВП нами были проанализированы результаты бактериологического посева мочи и выделений из влагалища у 77 женщин основной группы и у 35 пациенток группы контроля.

Бактериологическое исследование мочи показало, что чаще всего во всех группах, независимо от срока беременности, высевалась *Escherichia coli* (32,5 –

40,5 %). На втором месте по частоте во всех группах – дрожжевые грибы рода *Candida albicans* (24,3 %), далее следовал *Enterococcus faecalis* (10,8 %), и в единичных случаях выделялись *Streptococcus pyogenes* и *Pseudomonas aeruginosa*. Однако в 29,7 % случаев в основной группе и в 71,4 % случаев в контрольной группе результат бакпосева был отрицательным (Таблица 4.7).

Таблица 4.7 – Результаты бактериологического исследования мочи у беременных сравниваемых групп

Микроорганизмы	I подгруппа, n = 40		II подгруппа, n = 37		Контрольная группа, n = 35	
	n	%	n	%	n	%
<i>E.coli</i>	14	32,50*	15	40,50*	5	14,30
<i>Candida albicans</i>	8	22,00*	9	24,30*	3	8,58
<i>Enterococcus faecalis</i>	4	10,00*	4	10,80*	2	5,70
<i>St.pyogenes</i>	1	2,50	1	2,70	0	0,00
<i>Ps.aeruginosa</i>	1	2,50	1	2,70	0	0,00
Отрицательный результат	12	30,00*	11	29,73*	25	71,40
Примечание. * – различия с контрольной группой достоверны при $p < 0,05$						

Отсутствие роста в бакпосеве почти у каждой третьей пациентки с наличием воспалительного заболевания ВМП можно объяснить либо тем, что на микроорганизмы, обитающие в моче, уже подействовали антибактериальные препараты, назначенные *ex juvantibus*, либо тем, что эти микроорганизмы не высеваются на стандартные среды.

Таким образом, микроскопическая картина мочи беременных с ОМП представлена, в основном, тремя основными группами микроорганизмов. Во-первых, это грам-отрицательные палочки кишечной группы (40,5 %). Во-вторых, это дрожжевые грибы (24,3 %). И, наконец, грам-положительные кокки – энтерококки (10,8 %). При этом следует отметить, что энтерококк является нормальным обитателем кишечника и также может быть условно отнесен к группе кишечных бактерий вместе с энтеробактериями.

В связи с этим основная микроскопическая картина мочи у беременных с обструктивным пиелонефритом представлена преимущественно кишечной флорой, что составляет 51,3 % выделенных штаммов.

Для определения активности воспалительного процесса и инвазивности выделенных возбудителей нами было произведено количественное определение содержания микроорганизмов в 1 мл мочи в период обострения. Диапазон выявленных микроорганизмов представлен в Таблице 4.8.

Таблица 4.8 – Количественная характеристика содержания бактерий в моче у беременных сравниваемых групп

Микроорганизмы, КОЕ/мл	I подгруппа, n = 40	II подгруппа, n = 37	Контрольная группа, n = 35
E.coli	$1 \times 10^4 - 1 \times 10^5$	$1 \times 10^5 - 1 \times 10^8$	$1 \times 10^7 - 1 \times 10^8$
Candida albicans	$1 \times 10^4 - 1 \times 10^5$	$1 \times 10^4 - 1 \times 10^7$	$1 \times 10^3 - 1 \times 10^6$
Enterococcus faecalis	$1 \times 10^6 - 1 \times 10^8$	$1 \times 10^3 - 1 \times 10^6$	$1 \times 10^3 - 1 \times 10^6$
St.pyogenes	–	$1 \times 10^3 - 1 \times 10^3$	–
Ps.aeruginosa	$1 \times 10^3 - 1 \times 10^4$	$1 \times 10^3 - 1 \times 10^5$	–

Нами установлено, что титр кишечных бактерий, выделенных из мочи беременных женщин с ОП, колебался от 10^4 (условно-диагностический титр) до 10^8 КОЕ/мл (высокий титр) и был диагностически значимым. Это указывает на высокую активность воспалительного процесса и инвазивность выделенных штаммов в период обострения во всех триместрах беременности и требует проведения активной терапии.

Грибы рода *Candida*, занимавшие второе место и являющиеся условно-патогенной флорой организма человека, выделялись в титрах от 1×10^4 до 1×10^8 КОЕ/мл, что свидетельствует об анатомической близости уретры и влагалища, откуда эти грибы могли попасть в мочевые пути. Кроме того, можно говорить о том, что данный микроорганизм даже в относительно низких титрах способен привести к обструктивному пиелонефриту.

Несмотря на то, что *Enterococcus faecalis* занимал третье место по встречаемости среди всех микроорганизмов, однако, его титры также составили преимущественно $1 \times 10^6 - 1 \times 10^8$ КОЕ/мл, что доказывает его высокую патогенность, как и у *E.coli*. Кроме того, стоит добавить, что обе эти бактерии относятся к кишечной группе, а значит, их совместная доля при обструктивном пиелонефрите составляет 42,5–51,3 %. Хотя *Ent. faecalis* принадлежит к нормальной микрофлоре кишечника, однако, в больших количествах и при неблагоприятных обстоятельствах он способен вызывать воспалительные заболевания мочеполовых путей, патологические процессы в брюшной полости и становиться причиной внутрибольничной инфекции.

Streptococcus pyogenes, относящийся к грам-положительным бактериям рода *Streptococcus*, и *Pseudomonas aeruginosa*, принадлежащая к грам-отрицательным палочкам, хотя и выявлялись в единичных случаях и в достаточно низких титрах ($1 \times 10^3 - 1 \times 10^5$ соответственно), однако, следует помнить, что эти штаммы бактерий являются весьма патогенными и могут вызывать тяжелые гнойно-воспалительные заболевания МВП. Следовательно, появление в моче беременных этих микроорганизмов требует безотлагательного применения антибактериальной терапии.

Для сравнения микрофлоры МВП и половых путей у обследованных женщин нами были произведены посевы выделений из влагалища на стандартные питательные среды. При анализе бактериологических посевов выделений из влагалища у исследуемых беременных было выявлено, что в основной группе в 32,4–42,5 % случаев на первом месте были высеяны грибы рода *Candida*, а второе место заняла *E.coli* (в 18,9–22,0 % случаев) (Таблица 4.9). В контрольной группе, наоборот, *E.coli* встречался в 8,6 % случаев, а грибы рода *Candida* – в 5,7 % изолятов. На третьем месте выделялся *Enterococcus faecalis* (7,5–10,8 %), однако, в контрольной группе данный микроорганизм не высеивался. В единичных случаях регистрировался *Streptococcus agalactiae*. При этом также в I подгруппе у каждой четвертой пациентки, а во II подгруппе у каждой третьей – посев роста не дал.

Таблица 4.9 – Бактериологическое исследование

выделений из половых путей у беременных сравниваемых групп

Микроорганизмы	I подгруппа, n = 40		II подгруппа, n = 37		Контрольная группа, n = 35	
	n	%	n	%	n	%
<i>Candida albicans</i>	17	42,50*	12	32,40*	2	5,70
<i>E.coli</i>	8	22,00*	7	18,90*	3	8,58
<i>Enterococcus faecalis</i>	3	7,50*	4	10,80*	0	0,00
<i>Streptococcus agalactiae</i>	1	2,50	2	5,40	0	0,00
Отрицательный результат	10	25,00	12	32,40	30	85,70
Примечание. * – различия с контрольной группой достоверны при $p < 0,05$						

Для определения активности воспалительного процесса и патогенности выделенных возбудителей было произведено количественное определение содержания микроорганизмов в 1 мл выделений. Результаты исследования отображены в Таблице 4.10.

На основании этих данных можно сделать вывод, что в выделениях из половых путей у обследованных женщин дрожжевые грибы занимали первое место не только по встречаемости, но и по количеству выделяемых патогенов. Только в контрольной группе первое место по количеству изолятов делили между собой *E.coli* и *Enterococcus faecalis* (1×10^7 КОЕ/мл).

Таблица 4.10 – Количественная характеристика содержания бактерий в выделениях из половых путей у беременных сравниваемых групп

Микроорганизмы, КОЕ/мл	I подгруппа, n = 40	II подгруппа, n = 37	Контрольная группа, n = 35
<i>Candida albicans</i>	$1 \times 10^5 - 1 \times 10^7$	$1 \times 10^5 - 1 \times 10^7$	$1 \times 10^3 - 1 \times 10^6$
<i>E.coli</i>	$1 \times 10^3 - 1 \times 10^4$	1×10^3	$1 \times 10^3 - 1 \times 10^7$
<i>Enterococcus faecalis</i>	1×10^3	1×10^3	$1 \times 10^3 - 1 \times 10^7$
<i>Streptococcus agalactiae</i>	1×10^3	$1 \times 10^3 - 1 \times 10^4$	–

Однако, в отличие от группы контроля, у исследуемых женщин выделялся в низких диагностических титрах ($1 \times 10^3 - 1 \times 10^4$ КОЕ/мл) и *Streptococcus agalactiae* – условно патогенный микроорганизм, который является естественным обитателем организма человека. Этот вид микроорганизмов начинает проявлять свои негативные свойства при снижении иммунитета женщины и может вызывать бактериальный вагиноз, гемолиз эритроцитов и даже привести к антенатальной гибели плода. Поскольку *Str. agalactiae* выделялся в достаточно низких титрах, то его наличие не требовало проведения срочной терапии, однако, вызывало необходимость постоянного контроля количества микроорганизма.

Таким образом, при сравнении частоты выделения бактерий в моче и выделений из половых путей мы пришли к выводу, что основными возбудителями обструктивного пиелонефрита у беременных являются представители условно патогенного грам-отрицательного семейства *Enterobacteriaceae*, а именно:

- *Escherichia coli* – 36,5 % изолятов,
- *Enterococcus faecalis* – 10,4 % изолятов.

Кроме того, следует отметить, что *Enterococcus faecalis* приблизительно с одинаковой частотой (7,5–10,8 %) встречались и в моче, и во влагалищных выделениях.

В выделениях из половых путей чаще всего выделялись дрожжевые грибы рода *Candida* – 37,4 %.

Поскольку вышеуказанная флора является условно патогенной, действие которой реализуется в условиях недостаточности иммунной системы макроорганизма, мы сочли целесообразным изучить состояние общего иммунитета у женщин, включенных в исследование.

4.4. Состояние отдельных звеньев клеточного и гуморального иммунитета у женщин с обструкцией мочевыводящих путей

Согласно данным литературы, причины возникновения пиелонефрита у беременных, а также успех его лечения зависят от способности организма адекватно реагировать на инфекцию, прогрессирование которой может привести к дистрессу плода и преждевременному прерыванию беременности [4, 12–14]. Поэтому с целью изучения состояния общего иммунитета пациенток с обструкцией почки проводилось исследование клеточного и гуморального иммунитета. Во время этого этапа работы мы оценивали следующие показатели клеточного иммунитета: общее количество Т-лимфоцитов (CD3+), количество Т-хелперов (CD4+) и Т-супрессоров (CD8+) и их соотношение (CD4+/CD8+), количество Т-киллеров (CD16+), а также В-лимфоцитов (CD22+). В гуморальном звене нами изучалось содержание иммуноглобулинов (Ig) А, М, G и провоспалительных цитокинов И-1 β и TNF- α . Данные этого обследования представлены в Таблице 4.11.

Как следует из приведенной таблицы, у всех обследованных женщин общее количество Т-лимфоцитов было в пределах нормальных значений. Однако, в I подгруппе и абсолютное, и относительное количество CD3+ клеток было достоверно меньше, чем в контрольной группе, а при этом показатели II подгруппы и контрольной группы существенно не отличались ($p < 0,05$).

Такая же тенденция наблюдалась и в отношении количества CD4+ клеток: в I подгруппе их было достоверно меньше ($p < 0,05$), чем в контрольной группе ($27,30 \pm 0,81$ против $33,41 \pm 0,97$ %), однако, со II подгруппой достоверной разницы не было ($30,64 \pm 0,83$ %, $p > 0,05$). Что касается Т-супрессоров (CD8+), то можно отметить, что их содержание было больше у пациенток I подгруппы, чем во II подгруппе ($0,43 \pm 0,07$ против $0,39 \pm 0,08$ соответственно) и в контрольной группе ($0,36 \pm 0,07$, $p < 0,05$).

Таблица 4.11 – Первичные показатели клеточного и гуморального иммунитета у обследованных женщин

Показатель, ед.изм.		I подгруппа, n = 40	II подгруппа, n = 37	Контрольная группа, n = 35
Клеточное звено иммунитета				
CD3+	%	53,37±1,14*	54,63 ± 1,08	61,47 ± 1,26
	г/л	0,80±0,04*	0,89 ± 0,05	0,97 ± 0,07
CD4+	%	27,30±0,81*	28,64 ± 0,83	33,41 ± 0,97
	г/л	0,51±0,08*	0,61 ± 0,09	0,67 ± 0,09
CD8+	%	17,74±0,25*	19,12 ± 0,31	18,57 ± 0,26
	г/л	0,43±0,07*	0,39 ± 0,08	0,36 ± 0,07
CD4+/CD8+		1,54±0,06*	1,60 ± 0,06*	1,85 ± 0,05
CD16+	%	13,13±0,47	13,51 ± 0,59	14,96 ± 0,41
	г/л	0,27±0,05	0,29 ± 0,05	0,23 ± 0,06
CD22+	%	18,23±0,97*	18,05 ± 0,75	15,08 ± 0,54
	г/л	0,43±0,08	0,34 ± 0,07	0,34 ± 0,08
Гуморальное звено иммунитета				
Ig A, г/л		2,28 ± 0,07*	2,64 ± 0,08*	3,52 ± 0,11
Ig M, г/л		1,63 ± 0,21*	1,59 ± 0,07	1,17 ± 0,14
Ig G, г/л		7,53 ± 0,47*	6,26 ± 0,55*	6,89 ± 0,57
Содержание провоспалительных цитокинов				
ИЛ-1β, пкг/мл		49,25 ± 3,48*	48,38 ± 2,16*	13,60 ± 2,54
TNF-α, пкг/л		97,81 ± 3,17*	95,61 ± 1,85*	11,25 ± 1,43
Примечания: * – различия с контрольной группой достоверны при p < 0,05				

Более четкая разница между показателями всех групп обследованных пациенток видна при изучении соотношения CD4+/CD8+. Можно отметить, что у беременных с обструкцией мочевыводящих путей в клеточном звене иммунитета до лечения наблюдалось состояние иммуносупрессии, что может отрицательно влиять на здоровье женщины.

По количеству Т-киллеров исследуемые подгруппы были статистически сопоставимы и сравнимы с контрольной группой ($p > 0,05$). По количеству В-лимфоцитов (CD22+) показатели I подгруппы практически не отличались от II подгруппы ($19,23 \pm 0,97$ против $18,05 \pm 0,75$) и достоверно были выше ($p < 0,05$), чем в группе контроля ($15,08 \pm 0,54$).

Разница между показателями гуморального звена иммунитета была более явственной: содержание IgA было снижено в обеих исследуемых подгруппах, при этом в I подгруппе оно было ниже на 13,7 %, чем во II подгруппе, и в 1,5 раза, чем в контрольной группе ($p < 0,05$).

Содержание IgM у женщин I подгруппы практически не отличалось от II подгруппы ($1,59 \pm 0,07$) и было достоверно выше, чем в контрольной группе ($1,63 \pm 0,21$ против $1,17 \pm 0,14$), $p < 0,05$.

Обе исследуемые подгруппы по содержанию IgG также почти не отличались между собой ($5,13 \pm 0,47$ против $5,26 \pm 0,55$), но оно достоверно было снижено по сравнению с контрольной группой ($6,89 \pm 0,57$), $p < 0,05$.

При оценке показателей содержания провоспалительных цитокинов мы наблюдали наиболее существенную разницу: у беременных с ОМП в I и II подгруппах уровни $IL-1\beta$ были повышены по сравнению с контрольной группой соответственно в 3,6 и в 3,5 раза ($p < 0,05$), а уровни $TNF-\alpha$ – в 8,7 и 8,5 раза ($p < 0,05$). При сравнении между собой этих показателей в исследуемых группах мы обнаружили, что в I подгруппе уровни провоспалительных цитокинов были выше, чем во II подгруппе, в 1,2 раза ($p < 0,05$).

Подобная активация провоспалительных цитокинов у беременных свидетельствует о дальнейшей активации как клеточного, так и гуморального звеньев иммунитета. Но одновременно при этом наблюдалась повышенная иммуносупрессия обоих звеньев иммунитета, что могло стать фактором развития инфекционного процесса сначала местного, а затем и генерализованного характера.

Таким образом, обструктивный пиелонефрит при беременности характеризуется снижением уровней IgA и IgG в 1,5 и 1,3 раза соответственно;

значительным повышением уровней провоспалительных цитокинов $\text{IL-1}\beta$ и $\text{TNF-}\alpha$ – в 3,6 и 8,7 раза соответственно, и относительным – уровня IgM – в 1,3 раза. Эти изменения иммунологических показателей у беременных ведут к необходимости разработки и проведения лечебно-профилактических мероприятий, направленных на активацию клеточного и гуморального звеньев иммунитета.

4.5. Уродинамические показатели функции почек у женщин с обструкцией мочевыводящих путей

С целью выявления обструкции мочевыводящих путей и определения ее степени всем обследованным пациенткам было проведено УЗИ почек с ЦДК выброса мочи из устьев мочеточников.

При УЗИ почек выявлено большее по сравнению с контрольной группой статистически значимое расширение ЧЛС ($p < 0,05$) (Таблица 4.12). Изолированное расширение ЧЛС встречалось у подавляющего большинства пациенток I и II подгрупп (соответственно 75,0 и 75,7%) и втрое реже – в группе контроля (28,6 %, $p < 0,05$).

Так, диаметр чашечки RD в I и во II подгруппах в 2,25 и 2,16 раза соответственно больше диаметра чашечки RD в группе контроля. Диаметр лоханки RD в основной группе в среднем в 1,37 раза больше аналогичного показателя контрольной группы ($p < 0,05$).

В то же время средний диаметр чашечки левой почки (RS) в основной группе был больше, чем в группе контроля; во II подгруппе – в 1,4 раза, а в I подгруппе – всего на 6,5 %. Это свидетельствует о том, что правая почка более подвержена гидронефротической деформации при обструктивном пиелонефрите, чем левая.

Другим методом верификации степени обструкции мочевыводящих путей являлась экскреторная ренография, которая проводилась у 46 пациенток из обеих исследуемых подгрупп. При этом обструктивный тип ренографической

кривой справа был выявлен у 25 беременных (54,3 %), слева – у 15 женщин (32,6 %), и с обеих сторон – у 6 пациенток (13,0 %).

Всем пациенткам, у которых наблюдалась обструкция мочевыводящих путей, было проведено дренирующее пособие в виде наложения ЧПНС или стентирования мочеточников.

Таблица 4.12 – Показатели УЗИ почек у обследованных беременных (M±m)

Показатель, ед.изм.	I подгруппа, n = 40	II подгруппа, n = 37	Контрольная группа, n = 35
Правая почка:			
Длина, мм	114,73 ± 1,19	113,65 ± 1,59	116,43 ± 5,94
Ширина, мм	54,88 ± 1,25*	55,59 ± 1,48*	50,15 ± 1,91
Диаметр чашечки, мм	15,78 ± 1,38*	15,1 ± 1,49*	7 ± 1,31
Диаметр лоханки, мм	34,56 ± 2,41*	34,79 ± 2,76*	25,43 ± 3,62
Левая почка:			
Длина, мм	116,45 ± 2,81	114,29 ± 1,31	115,43 ± 6,28
Ширина, мм	52,27 ± 1,62	55,64 ± 0,93*	51,43 ± 1,27
Диаметр чашечки, мм	8,03 ± 0,99	10,63 ± 1,17*	7,58 ± 2,41
Диаметр лоханки, мм	24,1 ± 1,94	26,29 ± 1,49*	24,86 ± 0,51
Примечания:	* – различия с контрольной группой достоверны при $p < 0,05$		

С целью уточнения степени обструкции у 10 беременных подгруппы А и 10 женщин из подгруппы В (далее подгруппы О и С) использовали метод ФСП по Почерниковой–Стрельникову.

В подгруппе О у 1 пациентки (10,0 %) степень нарушения уродинамики соответствовала II, у 4 пациенток (40,0 %) отмечено нарушение стадии уродинамики ВМП III А, а у 6 (60,0 %) – III Б. При этом по данным радиоизотопной ренографии констатирован обструктивный тип ренографической кривой (Рисунок 4.6).

При энергетическом доплеровском исследовании выброса мочи не отмечено ни в одном случае – ни на фоне водной нагрузки, ни на фоне

форсирования диуреза фуросемидом, что полностью коррелировало с данными РИРГ (Рисунок 4.7).

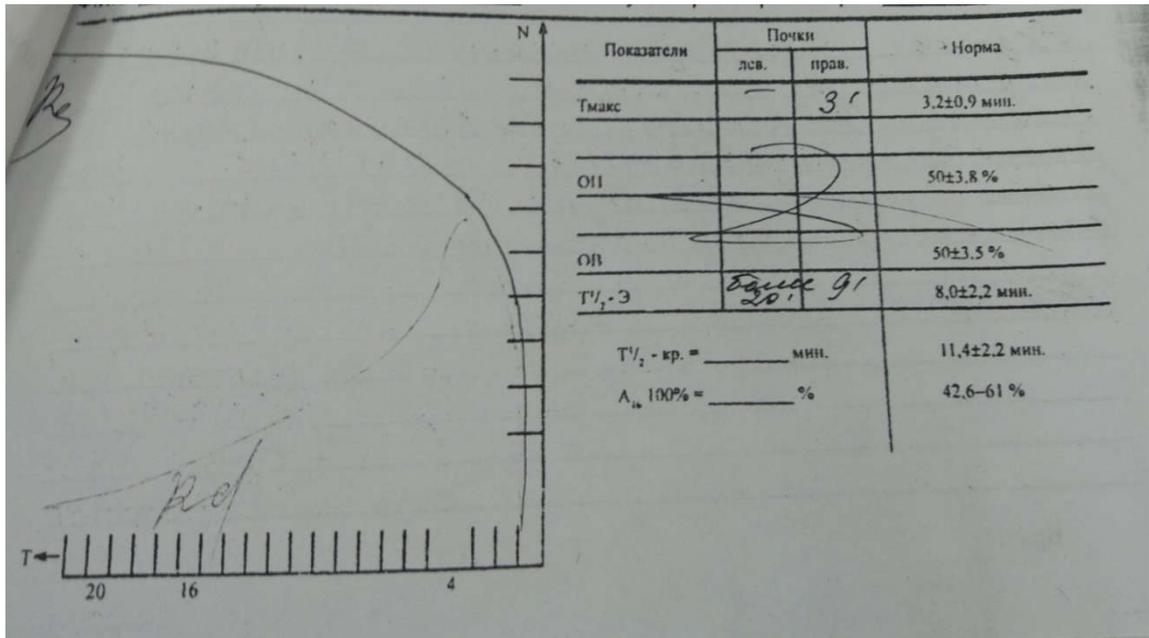


Рисунок 4.6 – Данные РИРГ беременной П., 23 лет (подгруппа О): обструктивный тип ренографической кривой слева

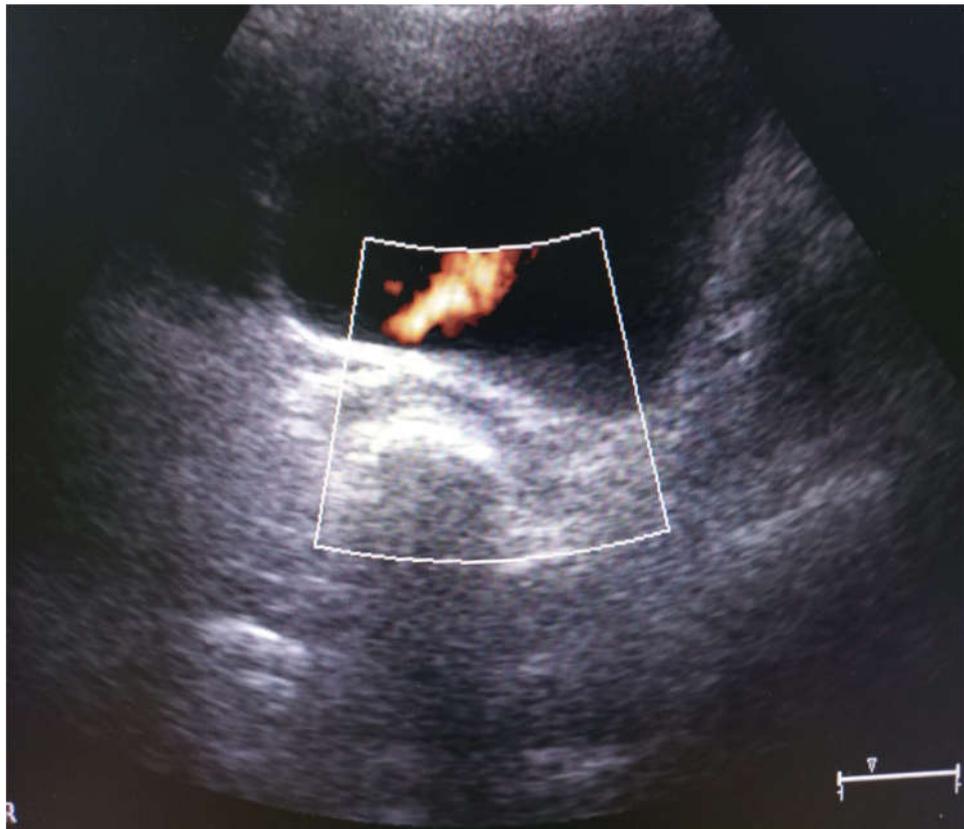


Рисунок 4.7 – УЗИ мочевого пузыря с ЦДК выброса мочи из устья правого мочеточника на фоне ФСП у беременной П., 23 лет (подгруппа О): левая почка заблокирована

В подгруппе С у 4 пациенток (40,0 %) степень нарушения уродинамики ВМП по Почерниковой-Стрельникову соответствовала I, у 5 пациенток (50,0 %) отмечено нарушение II степени, а у 1 (10,0 %) – III Б. При этом по данным радиоизотопной ренографии констатированы нормальный тип ренографической кривой, либо замедление выведения РФП различной степени (Рисунок 4.8).

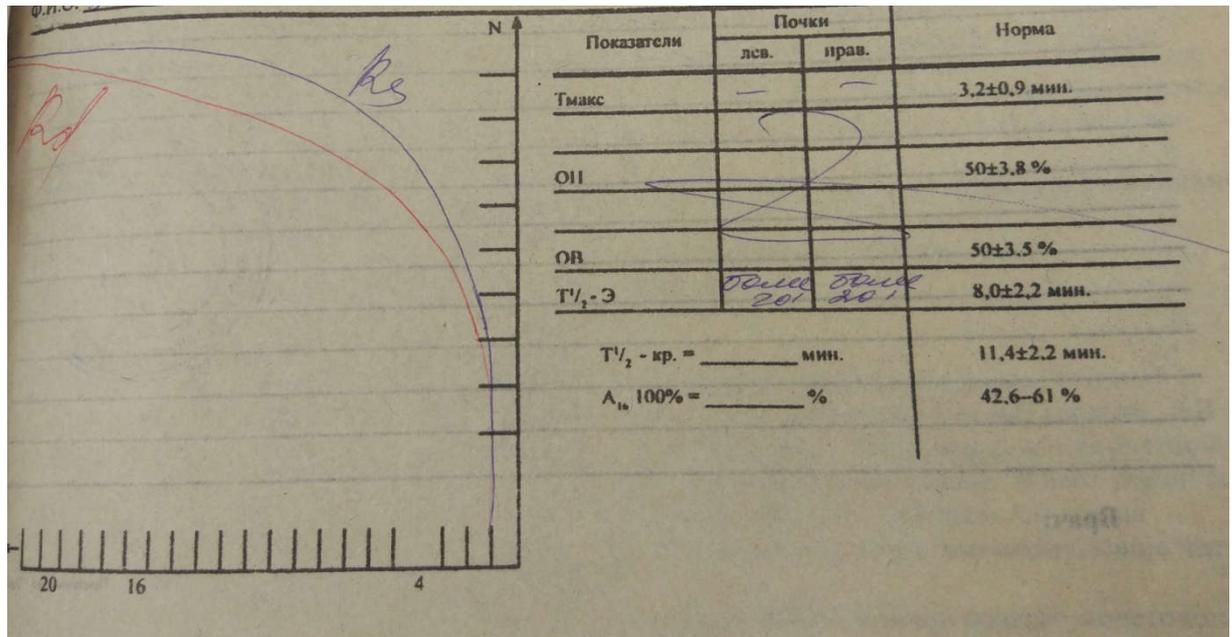


Рисунок 4.8 – Данные РИРГ беременной К., 25 лет (подгруппа С):
Обструктивный тип ренографической кривой с обеих сторон

При УЗИ мочевого пузыря с цветным доплеровским картированием выброс мочи на фоне водной нагрузки зафиксирован у 18 пациенток (90,0 %), а на фоне форсирования диуреза фуросемидом выброс мочи отмечен во всех случаях и достоверно коррелировал с данными РИРГ (Рисунок 4.9).

Нужно отметить, что данные фармакосонаграфической пробы не всегда соответствовали реальной степени обструкции ВМП, в отличие от данных РИРГ и доплеровского исследования выброса мочи на фоне форсирования диуреза. Данное явление может быть обусловлено активацией защитных гестационных механизмов типа форникального рефлюкса – попадания содержимого почечной лоханки в паренхиму почки, кровеносные или лимфатические сосуды через разрывы стенок малых почечных чашечек в проксимальной части (форниксе), обусловленное повышением гидростатического давления в почечной лоханке при

обструкции мочеточника либо его периваскулярного, пиеловенозного, пиелолимфатического, пиелоретроперитонеального, субкапсулярного аналогов; увеличением суммарной емкости ЧЛС почек и мочеточника во время гестации, а также развитием ущемления паренхимы почки за счет подъема гидростатического давления с последующим снижением фильтрационной функции почки.

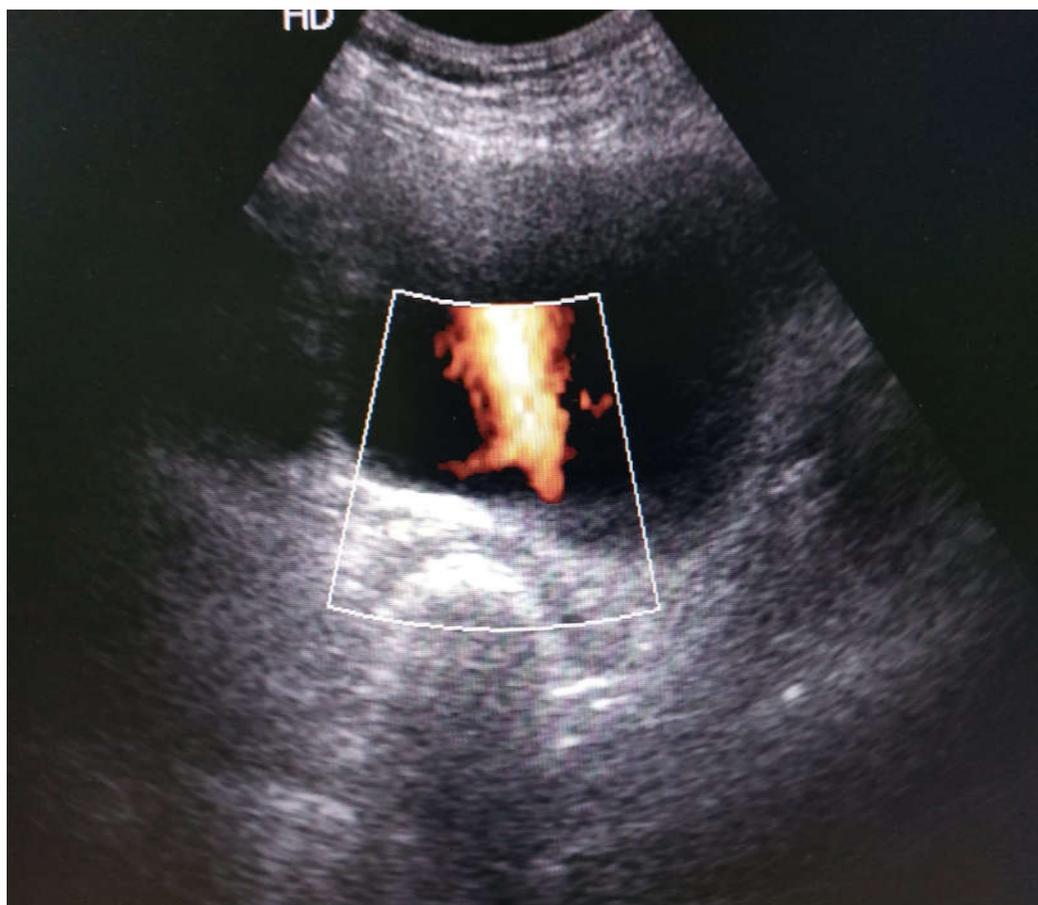


Рисунок 4.9 – УЗИ мочевого пузыря с ЦДК выбросов мочи из устьев мочеточников на фоне ФСП по Почерниковой у беременной К., 25 лет (подгруппа С): блок обеих почек

Все дренирующие пособия произведены на фоне камней, обтурирующих просвет мочеточника. У части пациенток выявлены либо конкременты ЧЛС, не ведущие к окклюзии ВМП, либо конкременты, способные к отхождению, и не вызывавшие длительной обструкции ВМП с развитием обструктивного пиелонефрита. Данные беременные из исследования были исключены.

Размер конкрементов в I подгруппе превышал 5 мм и превышал в среднем на 20% таковой во II подгруппе (Таблица 4.13).

Таблица 4.13 – Особенности конкрементов МВП

у обследованных пациенток ($M \pm m$)

Показатель, ед.изм.	I подгруппа, n = 40	II подгруппа, n = 37	Контрольная группа, n = 35
Размер конкрементов:			
– RD, мм	5,7 ± 1,69*	4,72 ± 1,19*	1,29 ± 0,19
– RS, мм	3,45 ± 0,83*	2,94 ± 0,37	1,58 ± 0,32
Минеральный состав камней:			
– оксалаты, %	35,0 ± 2,41*	27,0 ± 2,37*	5,71 ± 1,69
– фосфаты, %	25,0 ± 2,43*	21,6 ± 1,51*	0,00
– ураты, %	5,4 ± 1,23*	8,11 ± 2,34*	0,00
Примечания:	* – различия с контрольной группой достоверны при $p < 0,05$		

У подавляющего большинства пациенток (72 (93,5 %)) в группах с дренированием конкременты самостоятельно отошли в родах, а во II подгруппе у 26 пациенток мелкие конкременты нижней трети мочеточника отошли в течение первых 2-х недель наблюдения с медианой на 5 ± 1 сутки, что во время гестации подтверждалось данными УЗИ, а после родов – УЗИ и СКТ.

Что касается минерального состава камней у обследованных пациенток, то во всех исследуемых группах чаще встречались оксалаты, однако во II подгруппе ураты выявлялись в 1,5 раза чаще, чем в I подгруппе ($p < 0,05$).

В контрольной группе конкременты представляли собой отошедшие микролиты и малые камни (до 3 мм), которые не были клинически значимы и отошли самостоятельно.

У всех исследуемых пациенток основной группы дренирование МВП выполнялось в связи с обструкцией мочевыводящих путей и ее осложнениями, причем подгруппы I и II были сопоставимы по характеру проведенного дренирующего пособия (Таблица 4.14).

Однако было отмечено, что обструкция правого мочеточника наблюдалась в 1,8 раза чаще, чем левого, по поводу чего у большинства пациенток была выполнена операция ЧПНС (52,50 % больных в I подгруппе и 54,05 % – во II

подгруппе). Стентирование правого мочеточника осуществлено у 20,0 % пациенток I подгруппы и у 18,91 % – во II подгруппе. Стентирование левого мочеточника не было выполнено никому. В одном случае во II подгруппе была выполнена ренефростомия, связанная с неэффективным функционированием первичной нефростомы.

Таблица 4.14 – Вид дренирования у беременных в основной группе

Показатель	I подгруппа, n = 40		II подгруппа, n = 37	
	n	P ± p, %	n	P ± p, %
ЧПНС слева	11	27,50 ± 0,92	10	27,02 ± 0,9
ЧПНС справа	21	52,50 ± 0,86	20	54,05 ± 0,84
Стентирование правого мочеточника	8	20,0 ± 0,08	7	18,91 ± 0,09
Стентирование левого мочеточника	0	0,00	0	0,00
Ренефростомия	0	0,00*	1	2,70 ± 0,03
Примечания: * – различия с контрольной группой достоверны при p < 0,05				

Преимущественным методом дренирования в нашем исследовании явилась ЧПНС, что обусловлено предполагаемыми требованиями к дренирующему пособию, а именно: возможностью управления почечным дренажем, простотой контроля за количеством и качеством отделяемой мочи, предотвращения ретроградного заброса мочи в почку, рефлекторного влияния на мочеточник и мочевого пузыря у беременной. Адекватное дренирование заблокированной почки быстро приводило к стабилизации состояния беременной и плода.

Во второй подгруппе отмечены случаи инкрустации с последующим обрастанием дренажей камнем, что препятствовало их замене или удалению в 3 (3,9 %) случаях. Инкрустация дренажей ВМП явилась грозным осложнением и привела к повторному блоку почки с развитием обструктивного пиелонефрита. В связи с невозможности извлечения дренажа произведена нефростомия на фоне нефункционирующей нефростомы у двух пациенток, нефункционирующего

стента у 1 пациентки. По данным УЗИ мочевого пузыря с исследованием выброса мочи в режиме ЦДК на фоне форсирования диуреза у данных пациенток подтверждена полная окклюзия ВМП со стороны дренирования.

В послеродовом периоде у данных пациенток проведено хирургическое лечение камней, образовавшихся вокруг JJ-стента, и нефростом. В первом случае отмечено распространение камня на мочеточник вплоть до уровня перекреста с подвздошными сосудами. При ЧПНС констатировано обрастание конкрементом дистального отдела нефростомы. Размеры инкрустирующих конкрементов колебались от 1,0 см до 3,5 см. Инкрустация дренажей возникала на фоне персистирующего пиелонефрита, вызванного полирезистентной флорой.

В одном случае в послеродовом периоде проведена экстракорпоральная ударно-волновая литотрипсия (ЭУВЛ) как вызвавших окклюзию, так и инкрустационных конкрементов. Потребовалось 5 сеансов ЭУВЛ до момента полного отхождения конкрементов, после чего стент был удален.

В остальных случаях в послеродовом периоде проведены КЛТ камней почки через дополнительные доступы с последующим удалением инкрустированного участка нефростомы и первичных конкрементов с положительным эффектом.

Следовательно, наиболее точными методами установления обструкции ВМП, требующего дренирования ЧЛС у беременных, являются УЗИ мочевыводящих путей в случаях с достоверной визуализацией конкрементов в мочеточнике, доплеровское исследование выброса мочи на фоне форсирования диуреза, радиоизотопная ренография и исследование лейкоцитарной формулы крови матери, изменения фетальных показателей плода.

Учитывая вышесказанное, выполнение РИРГ следует считать нецелесообразным, в связи с наличием умеренной радиологической нагрузки, большей себестоимостью и меньшей доступностью данного исследования.

4.6. Показатели состояния внутриутробного плода у пациенток с обструкцией мочевыводящих путей в динамике лечения

Учитывая тот факт, что организмы матери и внутриутробного плода до родов неотделимы друг от друга, и правильное функционирование органов и систем одного напрямую зависит от состояния другого, мы решили ввести новое понятие – «гестационная пара». Это понятие позволит нам подчеркнуть, с одной стороны, неразрывную связь матери и плода, и, в то же время, их индивидуальность.

Поскольку основным связующим звеном между гестационной парой являются плацента и пуповина, мы провели обследование фетоплацентарного комплекса до начала лечения заболевания и выявили следующие особенности, которые отображены в Таблице 4.15.

Таблица 4.15 – Состояние фетоплацентарного комплекса до лечения по данным УЗИ плода

Признак	I подгруппа, n = 40		II подгруппа, n = 37		Контрольная группа, n = 35	
	n	%	n	%	n	%
Изменения плаценты	10	25,00*	9	24,30*	3	8,58
Патология околоплодных вод	14	35,00*	14	37,80*	5	14,20
Патология плода	4	10,00*	3	8,10*	1	2,86
Примечание. * – различия с контрольной группой достоверны при $p < 0,05$						

Так, по данным УЗИ, изменения в плаценте (преждевременное созревание плаценты, наличие кальцификатов и петрификатов, расширение межворсинчатых пространств и др.) в 2,9 раза чаще встречались у беременных с обструкцией мочевыводящих путей по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$).

Помимо этого, при помощи УЗИ выявлялась такая же закономерность и касательно патологии околоплодных вод (многоводие, маловодие) и патологии

плода (СЗРП, гепатоспленомегалия, двойной контур головки и живота, гидронефротическая трансформация почек плода).

Из Таблицы 4.15 можно увидеть, что разница между группой пациенток с обструкцией мочевыводящих путей и контрольной группой составляет 22,2 % по патологии околоплодных вод и 6,19 % по патологии плода ($p < 0,05$).

Согласно данным КТГ и доплерометрии плода, у беременных с обструкцией мочевыводящих путей также достоверно чаще наблюдалось снижение адаптационных и компенсаторно-приспособительных способностей плода, что отображено в Таблице 4.16.

Таблица 4.16 – Состояние фетоплацентарного комплекса у пациенток сравниваемых групп до лечения по данным доплерометрии и КТГ плода

Признак	I подгруппа, n = 40		II подгруппа, n = 37		Контрольная группа, n = 35	
	n	%	n	%	n	%
Снижение кровотока в артериях пуповины и маточных артериях, I Б (доплерометрия)	11	27,50*	13	32,40*	2	5,72
Средние баллы КТГ (6–7 баллов)	12	30,00*	10	27,00*	3	8,60
Низкие баллы КТГ (4–5 баллов)	5	12,50*	4	10,80*	1	2,86
Примечание. * – различия с контрольной группой достоверны при $p < 0,05$						

Так, у пациенток с обструкцией мочевыводящих путей снижение кровотока в артериях пуповины и маточных артериях I Б степени было зафиксировано в среднем в 5,2 раза чаще, чем в контрольной группе, а средние и низкие баллы КТГ – в 3,3 и 4,1 раза чаще соответственно ($p < 0,05$). Все 10 пациенток из основной и контрольной групп с выявленными низкими баллами КТГ (4–5 баллов) были досрочно родоразрешены путем операции кесарево сечение по показанию – дистресс плода.

Следовательно, у пациенток с обструкцией мочевыводящих путей при стандартном исследовании фетоплацентарного комплекса достоверно чаще, чем у относительно здоровых беременных, встречались патологические изменения в плаценте и околоплодных водах, патология развития плода, а также снижение адаптационных и компенсаторно-приспособительных возможностей плода ($p < 0,05$), что ставит под угрозу дальнейшее продолжение беременности и совместное безопасное существование гестационной пары.

Таким образом, вышеприведенные результаты данного этапа клинического исследования позволяют сделать следующие выводы.

В анамнезе пациенток с обструкцией мочевыводящих путей при беременности достоверно чаще выявляются заболевания мочевыводящих путей, а именно: хронический пиелонефрит и МКБ.

Особенностью беременности на фоне обструкцией мочевыводящих путей является то, что в 35,1 % случаев она протекает на фоне угрозы преждевременных родов, а в 32,4 % случаев – на фоне развития дистресса плода.

Общеклинические исследования у беременных с обструкцией мочевыводящих путей достоверно чаще выявляют: в общем анализе крови – анемию, лейкоцитоз и сдвиг лейкоцитарной формулы влево; в коагулограмме – повышение уровня фибриногена и укорочение АЧТВ; в общем анализе мочи – протеинурию, лейкоцитурию и наличие солей; в биохимическом анализе крови – гипопроотеинемию и повышение уровней креатинина и мочевины.

При бактериологическом исследовании мочи и выделений из половых путей чаще обнаруживается условно патогенная флора, а именно: в моче – *Escherichia coli* – 36,5 % изолятов и *Enterococcus faecalis* – 10,4 % изолятов; в выделениях из половых путей – дрожжевые грибы рода *Candida* – 37,4 %.

Иммунитет у женщин с обструкцией мочевыводящих путей характеризуется умеренно выраженной иммуносупрессией; снижением уровней IgA и IgG; значительным повышением уровней провоспалительных цитокинов Il-1 β и TNF- α и относительным – уровня IgM.

Наиболее точными методами диагностики ОМП у беременных являются: УЗИ с ЦДК выброса мочи из устьев мочеточников, фармакосонаграфический метод по Почерниковой–Стрельникову и радиоизотопная ренография.

У пациенток с обструкцией мочевыводящих путей при стандартном исследовании фетоплацентарного комплекса достоверно чаще, чем у относительно здоровых беременных, встречаются патологические изменения в плаценте и околоплодных водах, патология развития плода, а также снижение адаптационных и компенсаторно-приспособительных возможностей плода.

Полученные на данном этапе результаты проспективного исследования послужили основанием для разработки алгоритма ведения беременных с обструкцией мочевыводящих путей, а также для включения в комплекс лечебных мероприятий озонотерапии.

ГЛАВА 5

АЛГОРИТМ ВЕДЕНИЯ БЕРЕМЕННЫХ С ОБСТРУКЦИЕЙ МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ И ОЦЕНКА ЕГО ЭФФЕКТИВНОСТИ

5.1. Особенности предложенного алгоритма ведения беременных с обструкцией мочевыводящих путей

Беременные с обструкцией ВМП подвержены риску быстрого развития инфекционно-токсических осложнений или возникновению блока почки, что может потребовать экстренного проведения неотложных лечебных мероприятий. Как было указано ранее в нашей работе (см. раздел 1.2), основными методами дренирования верхних мочевыводящих путей являются чрескожная пункционная нефростомия и стентирование мочеточника. Учитывая все преимущества и недостатки обоих методов, открытым оставался вопрос, какой из них целесообразнее применять и при какой именно акушерской и урологической ситуации. Поэтому одной из задач, которая стояла перед нами в этом исследовании, была разработка дифференцированного алгоритма ведения беременности у пациенток с обструкцией мочевыводящих путей в зависимости от срока гестации и степени обструкции. Но вначале более подробно остановимся на особенностях проведения обоих методов дренирования ВМП.

Чрескожная пункционная нефростомия была проведена 71 беременной из обеих исследуемых групп (92,2 %) и выполнялась двумя видами методик в зависимости от степени эктазии чашечно-лоханочной системы и срока, на который устанавливался дренаж, а также от диаметра необходимого нефростомического дренажа.

Первая методика – по Сельдингеру: под УЗ-контролем и местной инфильтративной анестезией кожи и подкожной клетчатки 2 % р-ром лидокаина через бокал почки (как правило, либо содержащий конкремент, либо позволяющий в последующем провести эндоскопическое лечение МКБ по тому

же доступу) в лоханку устанавливалась J-нефростома 7–12 по Шарьер (Ch) с последующей фиксацией нефростомы к коже. Данная методика использована у 60 беременных (84,5 %). К сожалению, подобный вид дренирования, вне зависимости от производителя дренажной системы, всегда требовал замены нефростомы на 4–6-й неделе после дренирования, имел тенденцию к инкрустации солями, что требовало досрочной его замены у 16 (26,7 %) пациенток с данной методикой дренирования.

Вторая методика аналогична первой, за исключением более глубокой инфильтративной анестезии по ходу пункционного канала вплоть до капсулы почки и использования для дилатации нефростомического канала телескопических бужей типа Alken или тубуса типа Amplatz с последующей установкой нефростомических дренажей, как правило, катетеров Фолей 16 и более Ch. у 11 пациенток (15,3 %).

Оценка частоты послеоперационных осложнений при применении обоих методов показала, что при первой методике кровотечения с развитием тампонады чашечно-лоханочной системы дренированной почки наблюдалось у 8 (11,3 %) пациенток отсутствию таковых при втором способе дренирования. Данное различие, по нашему мнению, обусловлено возможностью окклюзии травмированной части ЧЛС раздутым баллоном нефростомы.

Инкрустации дренажей большего диаметра в гестационном периоде нами не наблюдалось.

Основными преимуществами ЧПНС являются:

- стабильность доступа,
- возможность полного контроля дренажа,
- отсутствие дизурических явлений.

К недостаткам можно отнести:

- внешний характер дренирования;
- необходимость его замены в специализированном лечебном учреждении;

- большую, по сравнению с JJ-стентом, стоимость (нивелируется при применении второго метода дренирования);
- требует серьезной инструментальной базы, высокой квалификации хирургов;
- развитие инкрустации J-нефростом, вплоть до полной их облитерации (2 случая (2,8 %)).

Самофиксирующиеся JJ-стенты диаметром 7–9 Ch. были установлены у 6 (7,8 %) пациенток исследуемой группы, в основном, в III триместре. Из преимуществ стентирования можно выделить меньшую стоимость дренажа; меньшие требования к инструментальной базе и квалификации врача; в большинстве случаев позволяет избежать наружных дренажных трубок и мочеприемников. Однако раздражение триггерных систем мочевого пузыря стентом в связи с анатомо-физиологическими особенностями беременных значительно снижает качество жизни беременной, в связи с чем повышаются риски развития рефлюксных форм пиелонефрита, что имело место у 2 пациенток на фоне дизурии различной степени выраженности (у всех стентированных), вплоть до развития индивидуальной непереносимости стента, а в 1 (1,2 %) случае имело место развитие его инкрустации, вплоть до полной облитерации. При этом любая замена данного вида дренажей, в отличие от ЧПНС, сопряжена со всем комплексом трудностей первичного стентирования.

У 23 беременных (29,9 %) с камнями почек и у 31 (40,2 %) с камнями мочеточников заболевание проявилось остро на фоне обструкции ВМП и явлений почечной колики. У 17 беременных (22,0 %) клиника заболевания протекала в стертой форме и, в первую очередь, характеризовалась проявлениями обструктивного пиелонефрита.

Основные показания к неотложному дренированию верхних мочевыводящих путей:

- наличие конкрементов мочеточников, не имеющих тенденции к самостоятельному отхождению;
- олиго- или анурия на фоне дилатации ВМП;

– лейкоцитарный сдвиг формулы крови влево с превышением нормативных показателей для юных форм гранулоцитов.

Женщин со всеми остальными случаями обследовали в приведенном выше порядке, после чего им проводили дренирование ЧЛС почек в плановом порядке при наличии показаний.

Следует подчеркнуть, что трансвезикальное дренирование и (или) установка стентов на срок более 2 месяцев нежелательны, поэтому у беременных со сроком гестации до 20 недель методом выбора в дренировании почки является чрескожная пункционная нефростомия [41, 57, 65, 67].

Наложение нефростомы позволяет отдельно изучить динамику восстановления азото- и водовыделительной функции заблокированной почки. В случаях своевременного дренирования почек восстановление азото- и водовыделительной функции почки всегда было быстрым и полноценным, даже в случаях пиелонефрита, обусловленного полирезистентной флорой.

Нужно отметить, что дренирование верхних мочевыводящих путей требуется и в случаях, когда, несмотря на удовлетворительную канализацию мочи, проводимую медикаментозную терапию, сохраняются явления гидронефроза и уросепсиса. После дренирования почки пиелонефрит легко купировался в ближайшие двое суток. Через 2–3 недели после родоразрешения больным проводилась антеградная пиелография, во время которой констатировалось восстановление пассажа мочи из почек, и дренажи были удалены.

У пациенток с конкрементами мочеточников камни локализовались на границе верхней и средней трети. Обструкция мочеточников была полной, а степень эктазии – выраженной. Попытка перемещения камней в почку и установка стентов в этих случаях не увенчалась успехом, поэтому им была произведена чрескожная пункционная нефростомия с последующим родоразрешением и экстракорпоральной ударно-волновой литотрипсией (ЭУВЛ) камней.

В связи с необходимостью выбора оптимального метода коррекции обструкции верхних мочевыводящих путей нами был разработан алгоритм (Рисунок 5.1).

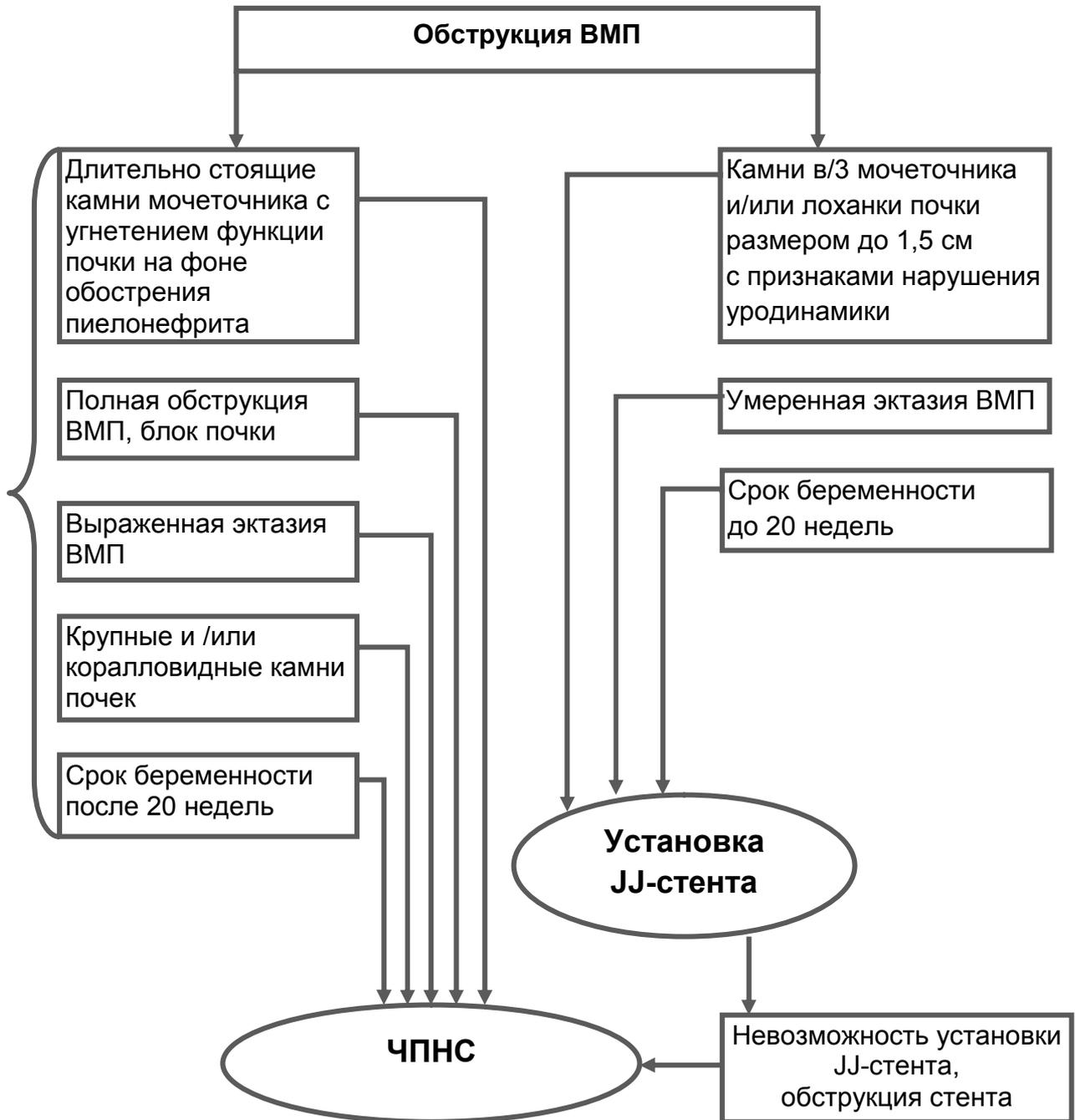


Рисунок 5.1 – Алгоритм выбора оптимального метода коррекции при обструкции верхних мочевыводящих путей

Данный алгоритм учитывает ряд факторов: срок беременности, локализацию камней мочеточника (верхняя, средняя или нижняя треть), их размер (микролиты, крупные и коралловидные камни), степень обструкции (полная или частичная) и степень выраженности эктазии верхних мочевыводящих путей (умеренная или выраженная). Кроме того, принимается во внимание такое осложнение дренирования ВМП, как инкрустация стента при JJ-стентировании.

Предложенный алгоритм, на наш взгляд, позволяет наиболее эффективно решить вопрос дренирования верхних мочевыводящих путей при обструктивном пиелонефрите. Вместе с тем, он описывает лишь хирургическую сторону проблемы. Для формирования более полной картины лечения обструктивного пиелонефрита и более глубокого решения вопросов, связанных с воспалительными изменениями в организме беременной, нами были проведены дальнейшие исследования.

5.2. Влияние озонотерапии на иммунитет, систему гемостаза и состояние внутриутробного плода у беременных с обструкцией мочевыводящих путей

Учитывая данные, полученные нами в предыдущих исследованиях, мы пришли к выводу о необходимости проведения эффективной терапии обструктивного пиелонефрита у беременных.

Общеизвестно, что для лечения различных воспалительных заболеваний (в том числе и обструктивного пиелонефрита) при беременности акушеры-гинекологи ограничены в выборе медикаментов, поскольку основным требованием к ним является безопасность для плода.

Необходимо отметить, что чаще всего для лечения обструктивного пиелонефрита применяются антибиотики, а спектр безопасных для плода и разрешенных из них при беременности очень узкий и сводится, в основном, к пенициллинам и цефалоспорином. Если учесть также и наличие у большого количества женщин аллергии к этим антибиотикам, то становится понятным

поиск новых препаратов или новых путей и подходов к лечению обструктивного пиелонефрита у беременных.

Как свидетельствуют полученные нами данные и сообщения в литературе, у многих беременных с обструкцией мочевыводящих путей развивается ФПН, которая приводит к внутриутробной гипоксии плода, а в тяжелых случаях – к СЗРП и дистрессу плода [4, 6, 11, 12, 17–19, 59]. Учитывая это, профилактика или лечение ФПН во время беременности у женщин с обструкцией мочевыводящих путей являются обоснованными и необходимыми мерами по снижению перинатальных осложнений.

Кроме того, иммуносупрессия, которая, как было показано в подглаве 4.4, при беременности является физиологичной, усиливается у женщин с обструкцией мочевыводящих путей, что требует дополнительного назначения препараты с иммуномодулирующим действием.

Итак, беременные с обструкцией мочевыводящих путей для профилактики перинатальных и материнских осложнений должны получать антибактериальные, противовоспалительные, спазмолитические, иммуномодулирующие и другие препараты. Однако, одновременный прием всех этих лекарств, с одной стороны, является тяжелой нагрузкой для гестационной пары; а с другой стороны – большое количество лекарственных препаратов может вступать в сложнопрогнозируемое взаимодействие друг с другом и образовывать соединения, опасные как для женщины, так и для ее ребенка.

Поэтому в таких случаях, на наш взгляд, озонотерапия является достаточно безопасной и эффективной альтернативой назначению чрезмерного количества медицинских препаратов. Учитывая то, что медицинский озон объединяет в себе противовоспалительный, иммуномодулирующий и антиоксидантный эффекты [26, 97–99], нами было обосновано включение этого эфферентного метода в качестве дополнения в комплексе лечебно-профилактических мер у беременных с обструкцией мочевыводящих путей.

На III этапе исследования нами было выделено 2 подгруппы беременных: I подгруппу составили 40 пациенток, которые в комплексном лечении

обструктивного пиелонефрита дополнительно получали озонотерапию; II подгруппу составили 37 беременных, которым назначалась традиционная схема терапии обструктивного пиелонефрита. Как было показано в предыдущей главе, обе подгруппы были репрезентативны по возрасту, социальному статусу, а также по акушерско-гинекологическому и соматическому анамнезу.

Далее нами были исследованы изменения клеточного и гуморального звеньев иммунитета, содержания цитокинов, показателей гемостаза под влиянием озонотерапии и стандартного лечения (Таблица 5.1).

Как видно, количество CD3⁺ и CD4⁺ лимфоцитов, которое у пациенток обеих подгрупп до лечения было значительно ниже нормы и составляло соответственно для CD3⁺ $53,37 \pm 1,14$ и $54,63 \pm 1,08$ % и для CD4⁺ $27,30 \pm 0,81$ и $28,64 \pm 0,83$ %, во время лечения начало повышаться, но в то же время в I подгруппе это повышение происходило более быстро.

Так, уже на 1-е сутки от начала озонотерапии это повышение достигало для CD3⁺ лимфоцитов 6,0 % и для CD4⁺ 9,81 %; на 6–7-е сутки соответственно 10,23 и 21,74 %. Во II подгруппе повышение количества CD3⁺ и CD4⁺ лимфоцитов происходило более медленно, и на 6–7-е сутки уровни их хотя и достигли нижней границы нормы, но были на 5,63 и 10,87 % меньше аналогичных показателей I подгруппы ($p < 0,05$).

Уровень CD8⁺ лимфоцитов под влиянием озонотерапии у пациенток I подгруппы снизился на 7,15 %, а во II подгруппе даже слегка увеличился (до $19,23 \pm 0,22$ %), что привело к нормализации соотношения CD4/CD8 у пациенток I подгруппы (с $1,19 \pm 0,06$ до $1,82 \pm 0,06$), в то время как во II подгруппе этот коэффициент незначительно повысился, но все равно оставался меньше нормы.

Уровень Т-киллеров (CD16⁺) на фоне озонотерапии у I подгруппы начал расти уже с первых суток после проведения инфузии и уже к 6–7-м суткам достиг $17,80 \pm 0,35$ %, свидетельствуя об усилении естественной противовирусной защиты у беременных I подгруппы.

Таблица 5.1 – Изменения клеточного и гуморального звена иммунитета у беременных с обструктивным пиелонефритом под влиянием озонотерапии и традиционного лечения ($M \pm m$)

Показатель		I подгруппа, n = 40			II подгруппа, n = 37		
		до лечения	после лечения		до лечения	после лечения	
			1-е сутки	6-7-е сутки		1-е сутки	6-7-е сутки
CD3+	%	53,37 ± 1,14	55,68 ± 1,29	59,38 ± 1,25*	54,63 ± 1,08	55,61 ± 1,18	56,04 ± 1,22**
	г/л	0,80 ± 0,04	0,88 ± 0,04	0,92 ± 0,06*	0,81 ± 0,05	0,82 ± 0,06	0,87 ± 0,05*
CD4+	%	27,30 ± 0,81	30,26 ± 0,70*	33,88 ± 0,84*	28,64 ± 0,83	29,66 ± 0,45	30,20 ± 0,38 * **
	г/л	0,51 ± 0,08	0,55 ± 0,06*	0,61 ± 0,05*	0,61 ± 0,09	0,48 ± 0,06*	0,45 ± 0,05* **
CD8+	%	17,74 ± 0,25	17,15 ± 0,29	16,49 ± 0,30 *	19,12 ± 0,31	18,89 ± 0,24**	19,23 ± 0,22 **
	г/л	0,43 ± 0,07	0,40 ± 0,06	0,36 ± 0,04*	0,39 ± 0,08	0,45 ± 0,07* **	0,48 ± 0,06* **
CD16+	%	13,13 ± 0,47	14,08 ± 0,43	18,80 ± 0,35*	13,51 ± 0,59	14,01 ± 0,33	14,70 ± 0,58 *
	г/л	0,27 ± 0,05	0,28 ± 0,05	0,29 ± 0,05*	0,27 ± 0,05	0,28 ± 0,04	0,29 ± 0,04*
Ig A, г/л		2,28 ± 0,07	2,72 ± 0,14*	3,20 ± 0,16*	2,64 ± 0,08**	2,96 ± 0,14*	3,03 ± 0,12*
Ig M, г/л		1,63 ± 0,21	2,19 ± 0,09*	2,46 ± 0,09*	1,59 ± 0,07	1,85 ± 0,08* **	2,05 ± 0,08* **
Ig G, г/л		7,53 ± 0,47	8,14 ± 0,24*	11,47 ± 0,62*	6,26 ± 0,55	7,16 ± 0,22* **	7,92 ± 0,51* **
IL-1β, пкг/мл		49,25 ± 3,48	38,74 ± 0,74*	20,28 ± 0,80*	48,38 ± 2,16	40,65 ± 0,78*	35,34 ± 0,80 * **
TNF-α, пкг/мл		97,81 ± 3,17	79,32 ± 5,68*	57,29 ± 5,37*	95,61 ± 1,85	80,68 ± 3,53*	76,25 ± 4,22 * **

Примечания: * – разница достоверна с показателями до лечения при $p < 0,05$;
** – разница с I подгруппой достоверна при $p < 0,05$.

Во II подгруппе увеличение количества Т-киллеров происходило более медленно, и к 7-м суткам их уровень составил $14,70 \pm 0,58$ %, что было меньше на 21,9 %, $p < 0,05$.

Изменения гуморального звена иммунитета у беременных с ОМП на фоне озонотерапии и традиционного лечения имели следующие особенности. У женщин I подгруппы уровни Ig A и Ig M начали повышаться уже на следующие сутки после озонотерапии. До 6–7-х суток уровень Ig A у этих пациенток повысился на 28,8 %, а Ig M – на 33,8 % ($p < 0,05$), и на протяжении всего лечения они продолжали удерживаться на высоком уровне, обеспечивая гуморальную защиту организма беременных.

Уровень Ig G, который обладает большей продолжительностью жизни по сравнению с Ig A и Ig M и обеспечивает более длительную защиту, у женщин I подгруппы существенно вырос только к 6–7-м суткам. В то же время у пациенток II подгруппы на фоне приема традиционной терапии уровни всех трех Ig изменялись незначительно.

Анализируя влияние различных методов терапии на уровни провоспалительных цитокинов, мы выявили, что под влиянием медицинского озона в I подгруппе уровень IL-1 β постепенно снижался, и к 7-м суткам снизился в 2,43 раза по сравнению с начальными показателями ($p < 0,05$). В то же время у пациенток под влиянием традиционной терапии содержание IL-1 β на 7-е сутки уменьшилось на 37% раза ($p < 0,05$).

Рассматривая влияние медицинского озона на уровень TNF- α , нами было отмечено, что уже на первые сутки после инфузии показатель TNF- α снизился с $97,81 \pm 3,17$ до $79,32 \pm 5,68$ пг/л, а к 6-7-м суткам – до $57,29 \pm 5,37$ пг/л, то есть в 1,7 раза ($p < 0,05$). Во II подгруппе уровень этого цитокина также снижался, но к 7-м суткам его показатель составлял $76,25 \pm 4,22$ пг/л, что было меньше всего на 20,3 % исходного уровня ($p < 0,05$).

При анализе изменений в системе гемостаза под влиянием озонотерапии нами было отмечено, что наиболее существенные изменения претерпевали такие показатели, как ПТИ, АЧТВ и фибриноген, при этом уровень тромбоцитов

изменился несущественно. Так, уже на первые сутки после озонотерапии мы отмечали снижение уровня ПТИ на 9,56 %, фибриногена – на 7,31 % и удлинение АЧТВ на 10,24 % по сравнению с исходными показателями (Таблица 5.2).

У пациенток II подгруппы в первые сутки после стандартной терапии в коагулограмме достоверно значимых изменений не наблюдалось. При сравнении этих показателей на 6–7-е сутки следует отметить, что у пациенток I подгруппы все показатели гемостаза пришли к физиологической норме, и оставались такими до конца лечения, что благотворно влияло на микроциркуляцию в фетоплацентарном комплексе, в частности, и на гестационную пару в целом.

В то же время во II подгруппе на протяжении всего наблюдения сохранялись признаки гиперкоагуляции (высокие уровни ПТИ – $95,50 \pm 2,57$ % и фибриногена – $3,84 \pm 0,13$ г/л, укорочение АЧТВ – до $26,03 \pm 0,52$ с).

Согласно литературным данным [17, 27, 94, 95, 99] о положительном влиянии озона на фетоплацентарный комплекс, а также учитывая вышеуказанные положительные эффекты, мы решили исследовать действие этого метода на состояние внутриутробного плода. Кроме того, необходимо было сравнить влияние озонотерапии и традиционной терапии при ФПН на фоне обструктивного пиелонефрита у беременных.

Среди всех пациенток основной группы у каждой четвертой беременной (24,6 %) мы выявили фетоплацентарную недостаточность. Диагноз ФПН выставлялся нами на основании проведения доплерометрии кровотока в артериях пуповины, а также на основании выполнения КТГ плода.

Указанные инструментальные исследования проводили дважды: до начала лечения и на 3-и сутки терапии. При доплерометрии плода оценивали такие показатели, как пульсационный индекс (ПИ), индекс резистентности (ИР) и систоло-диастолическое отношение (СДО) (Таблица 5.3).

Таблица 5.3 – Изменения коагулограммы крови у обследованных женщин

под влиянием сравниваемых видов терапии ($M \pm m$)

Показатель	I подгруппа, n = 40			II подгруппа, n = 37		
	до лечения	после лечения		до лечения	после лечения	
		1-е сутки	6-7-е сутки		1-е сутки	6-7-е сутки
Тромбоциты, Г/л	233,5 ± 8,34	239,17 ± 15,30	250,49 ± 15,22	234,76 ± 9,25	234,17 ± 14,68	241,38 ± 14,65
ПТИ, %	98,02 ± 1,31	88,65 ± 2,16*	87,27 ± 2,42*	96,00 ± 1,62	95,30 ± 2,65**	95,50 ± 2,57**
АЧТВ, с	27,45 ± 0,50	30,26 ± 0,20*	31,82 ± 0,49*	26,03 ± 0,52	28,17 ± 0,22* **	25,14 ± 0,46**
Фибриноген, г/л	3,95 ± 0,54	3,67 ± 0,05	3,48 ± 0,04*	3,84 ± 0,13	4,16 ± 0,05* **	4,32 ± 0,04* **
Примечания: * – разница достоверна с показателями до лечения при $p < 0,05$; ** – разница с I подгруппой достоверна при $p < 0,05$.						

Таблица 5.3 – Показатели доплерометрии плода у пациенток сравниваемых групп ($M \pm m$)

Показатель	Период лечения	I подгруппа, n = 40	II подгруппа, n = 37	Контрольная группа, n = 35
ИР артерии пуповины	до начала лечения	$0,72 \pm 0,02^{\#}$	$0,71 \pm 0,03^{\#}$	$0,60 \pm 0,02$
	3-и сутки	$0,61 \pm 0,02^*$	$0,68 \pm 0,03^{**\#}$	$0,59 \pm 0,03$
ПИ артерии пуповины	до начала лечения	$0,98 \pm 0,03^{\#}$	$1,01 \pm 0,09^{\#}$	$0,81 \pm 0,04$
	3-и сутки	$0,69 \pm 0,03^*$	$0,83 \pm 0,04^{**\#}$	$0,75 \pm 0,06$
СДО артерии пуповины	до начала лечения	$2,98 \pm 0,04^{\#}$	$3,17 \pm 0,11^{\#}$	$2,53 \pm 0,11$
	3-и сутки	$2,46 \pm 0,07^*$	$3,16 \pm 0,08^{**\#}$	$2,46 \pm 0,17$
Примечания: * – разница достоверна с показателями до лечения при $p < 0,05$; ** – разница с I подгруппой достоверна при $p < 0,05$; # – разница с показателями контрольной группы достоверна при $p < 0,05$.				

Мы отметили, что под влиянием озонотерапии улучшался кровоток в артериях пуповины и ФПК: в I подгруппе на 3-и сутки ИР снизился с $0,72 \pm 0,02$ до $0,61 \pm 0,02$; ПИ – с $0,98 \pm 0,03$ до $0,69 \pm 0,03$; СДО – с $2,98 \pm 0,04$ до $2,46 \pm 0,07$. Во II подгруппе в течение аналогичного периода достоверного изменения показателей доплерометрии отмечено не было.

Согласно данным КТГ, у пациенток, получающих озонотерапию, нормализовалось базальное сердцебиение плода, которое до процедуры было монотонным, с явлениями ранних децелераций; учащались активные движения плода, что отмечали и сами беременные (Таблица 5.4).

Кроме того, общий балл КТГ по Fisher на 3-и сутки терапии у пациенток I подгруппы был достоверно выше по сравнению с аналогичным показателем во II подгруппе ($8,45 \pm 0,18$ и $7,57 \pm 0,19$ соответственно, $p < 0,05$).

На Рисунке 5.2 можно видеть увеличение базальной частоты сердечных сокращений, амплитуды осцилляций и учащение движений плода под влиянием внутривенного капельного введения озонированного физиологического раствора.

Таблица 5.4 – Показатели КТГ плода у обследованных женщин сравнимых групп ($M \pm m$)

Показатель	Период лечения	I подгруппа, n = 40	II подгруппа, n = 37	Контрольная группа, n = 35
Базальная ЧСС, уд/мин	до начала лечения	119,00 ± 14,10	120,00 ± 15,20	134,00 ± 12,50
	3-и сутки	135,00 ± 10,00*	122,00 ± 13,30**	136,00 ± 14,50
Акцелерации	до начала лечения	10,00 ± 4,50	11,00 ± 3,60	15,00 ± 3,70
	3-и сутки	15,00 ± 3,50	12,00 ± 4,60**	16,00 ± 3,90
Децелерации	до начала лечения	0,50 ± 0,10	0,40 ± 0,10	–
	3-и сутки	0,10 ± 0,03*	0,30 ± 0,10**	–
Общий балл КТГ по Fisher	до начала лечения	7,09 ± 0,27 [#]	7,11 ± 0,25 [#]	8,56 ± 0,05
	3-и сутки	8,45 ± 0,18*	7,57 ± 0,19 ^{#**}	8,70 ± 0,30

Примечания: * – разница достоверна с показателями до лечения при $p < 0,05$;
 ** – разница с I подгруппой достоверна при $p < 0,05$;
 # – разница с показателями контрольной группы достоверна при $p < 0,05$.

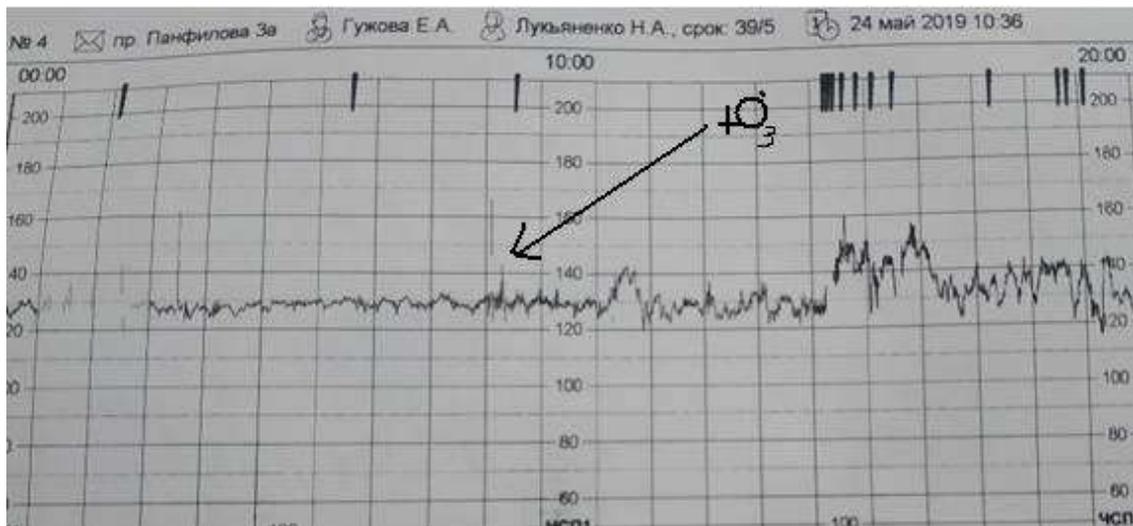


Рисунок 5.2 – Кардиотокограмма пациентки Л., 25 лет, под влиянием озонотерапии

На Рисунке 5.3 на кардиотокограмме пациентки видно исчезновение ранних децелераций, нормализация базальной частоты сердечных сокращений и появление акцелераций, а также учащение шевелений плода под влиянием внутривенного капельного введения озонированного физиологического раствора.

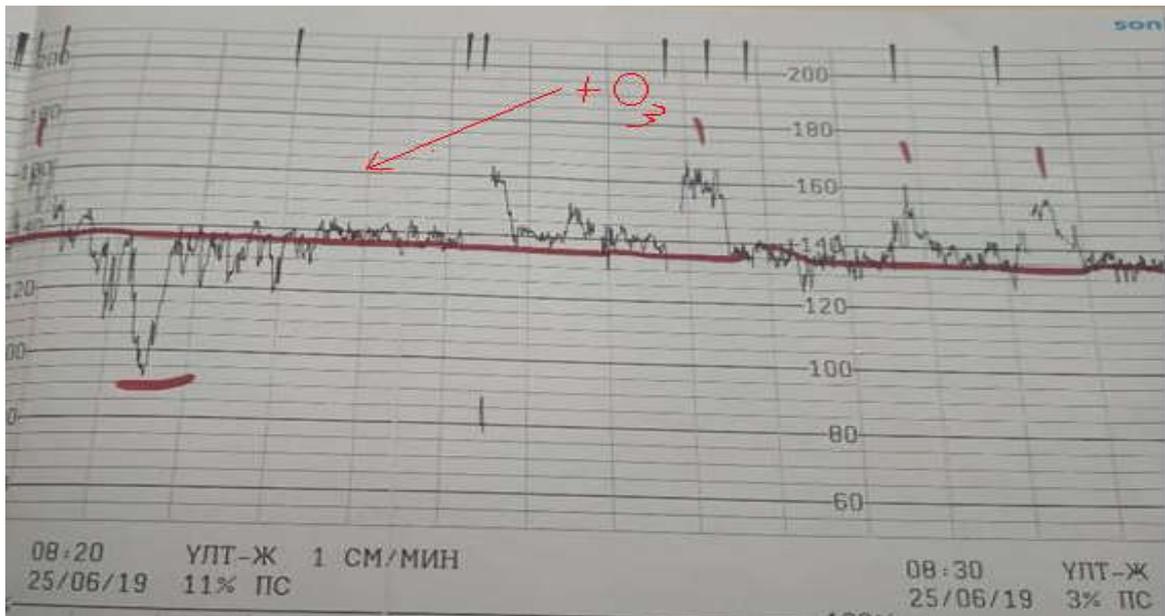


Рисунок 5.3 – Кардиотокограмма пациентки Ш., 27 лет, под влиянием озонотерапии

Таким образом, проведенные исследования позволили установить положительное влияние озонотерапии на некоторые показатели гомеостаза беременной и ФПК плода. Так, под влиянием озонотерапии количество CD3+ лимфоцитов увеличивалось на 10,23 %; CD4+ – на 21,74 %; CD16+ – на 30,16 %; CD22+ – на 8,12 % от начального уровня до лечения, что свидетельствовало о восстановлении клеточного звена иммунитета.

Что касается Ig A и Ig M, то их уровень начал расти уже с первых суток после сеанса озонотерапии, а Ig G – с 6–7-х суток, что свидетельствовало об активации гуморального звена иммунитета.

Озонотерапия способствовала снижению уровней провоспалительных цитокинов: TNF- α – в 1,43 раза, а IL-1 β – в 2,43 раза ($p < 0,05$), что свидетельствует о снижении активности воспалительного процесса.

Под влиянием озонотерапии такие показатели гемостаза, как протромбиновый индекс, активированное частичное тромбопластиновое время и фибриноген уже на 6–7-е сутки приблизились к физиологической норме, что оказало благотворное влияние на улучшение микроциркуляции фетоплацентарного кровотока.

Было отмечено положительное влияние озонотерапии на маточно-плацентарный и фетоплацентарный кровоток, которое было подтверждено с помощью доплерометрии и кардиотокографии плода и проявилось в снижении индекса резистентности и систолодиастолического отношения кровотока сосудов пуповины, нормализации базальной частоты сердечных сокращений плода, исчезновении децелераций и повышением среднего балла КТГ по Fisher, что свидетельствовало об улучшении внутриутробного состояния плода.

5.3. Эффективность предложенного алгоритма профилактики и лечения обструктивного пиелонефрита у беременных

Как было установлено на предыдущих этапах исследования, наличие обструктивного пиелонефрита и возникновение блока почки ведет к таким осложнениям беременности, как угроза преждевременных родов и дистресс плода.

Ведущим фактором перинатальных осложнений является специфическая генитальная инфекция, которая активируется на фоне хронического воспалительного процесса в верхних отделах мочевыводящих путей [22, 101, 103].

Учитывая полученные в ходе нашей работы данные, нами был разработан лечебно-диагностический алгоритм ведения беременности и родов у пациенток с обструкцией мочевыводящих путей, который состоит из нескольких этапов (Рисунок 5.4).

На первом этапе проводилось выявление обструкции мочевыводящих путей у беременных (по наличию анурии и данным УЗИ почек), определялась ее степень и выяснялась необходимость проведения дренирующего пособия для восстановления функции почек.

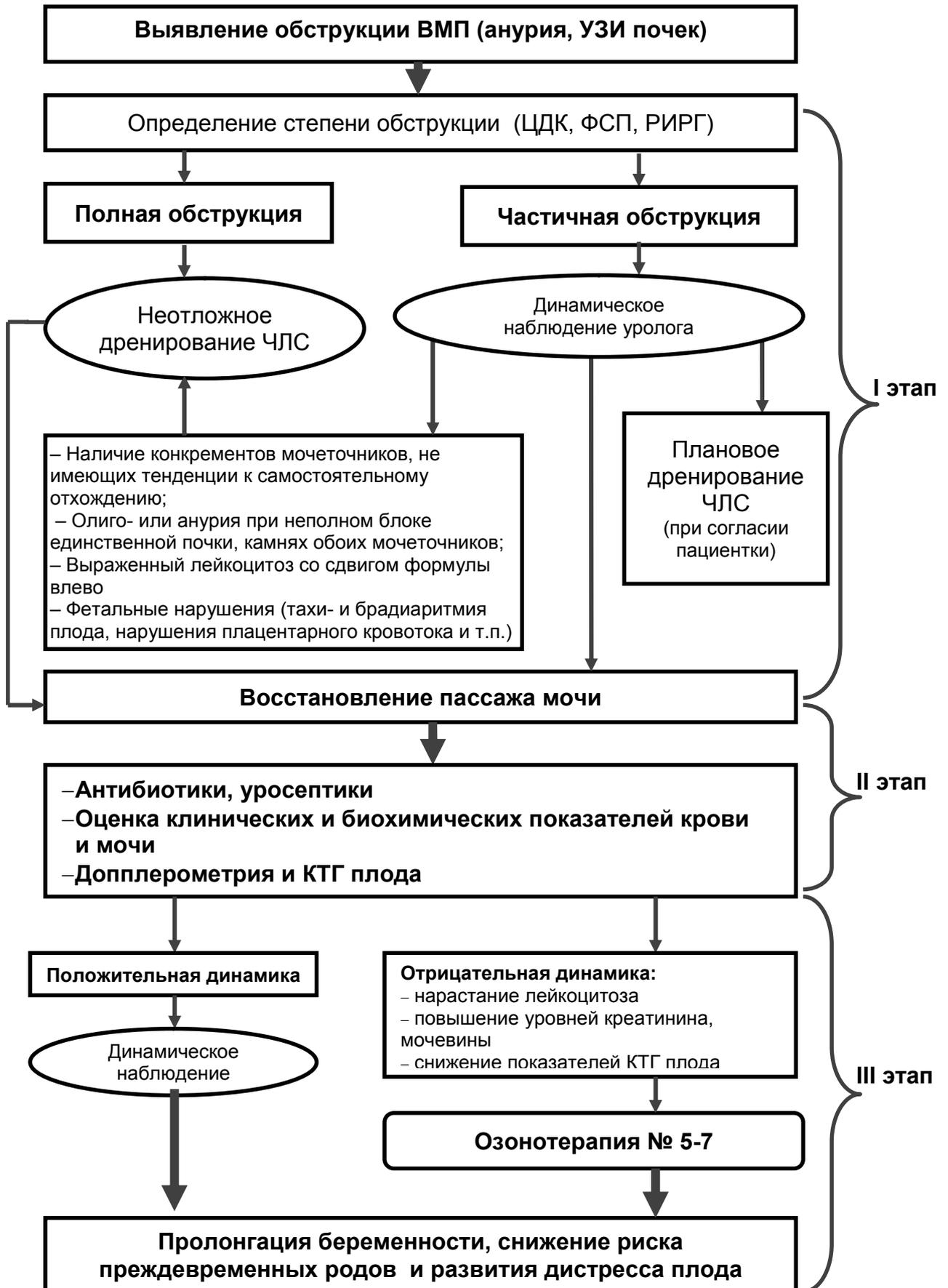


Рисунок 5.4 – Лечебно-диагностический алгоритм ведения беременности и родов у женщин с обструкцией МВП

Далее в зависимости от многих факторов (срок беременности, локализация и вид конкрементов) определялся вид оперативного вмешательства, и после его проведения восстанавливался пассаж мочи.

На следующем этапе проводилась антибактериальная терапия, применялись уросептики, при этом в динамике изучались изменения в клинических и биохимических показателях крови и мочи у пациенток, оценивалось состояние внутриутробного плода.

При лейкоцитозе и сдвиге лейкоцитарной формулы влево, нарастании уровня креатинина и мочевины, снижении компенсаторно-приспособительных возможностей плода по данным доплерометрии и КТГ в качестве дополнительной схемы лечения назначалась озонотерапия в количестве 5–7 сеансов.

И, наконец, на заключительном этапе проводилась оценка зарегистрированных изменений в клинических и биохимических анализах, а также данных инструментальных исследований.

Для оценки эффективности внедрения предложенного алгоритма нами было проведено сравнение клинических результатов у пациенток различных групп.

Эффективность лечения оценивали по времени исчезновения болевого симптома, симптомов интоксикации, положительной динамике лабораторных показателей, а также по улучшению состояния внутриутробного плода (по данным доплерометрии и КТГ).

Сопоставление клинической эффективности применения озонотерапии по сравнению с традиционной терапией в комплексе лечебных мероприятий у беременных с обструкцией мочевыводящих путей представлено на Рисунке 5.5.

При анализе клинической эффективности применения озонотерапии у беременных с обструкцией мочевыводящих путей нами были отмечены более быстрое исчезновение болевого синдрома (у большинства пациенток – на $2,30 \pm 0,45$ сутки), чем после традиционной терапии (на $4,45 \pm 0,93$ сутки, $p < 0,05$). Нормализация лейкоцитарной формулы произошла на $4,10 \pm 0,91$ сутки

после применения озонотерапии и на $6,00 \pm 1,21$ сутки применения традиционной терапии ($p < 0,05$).

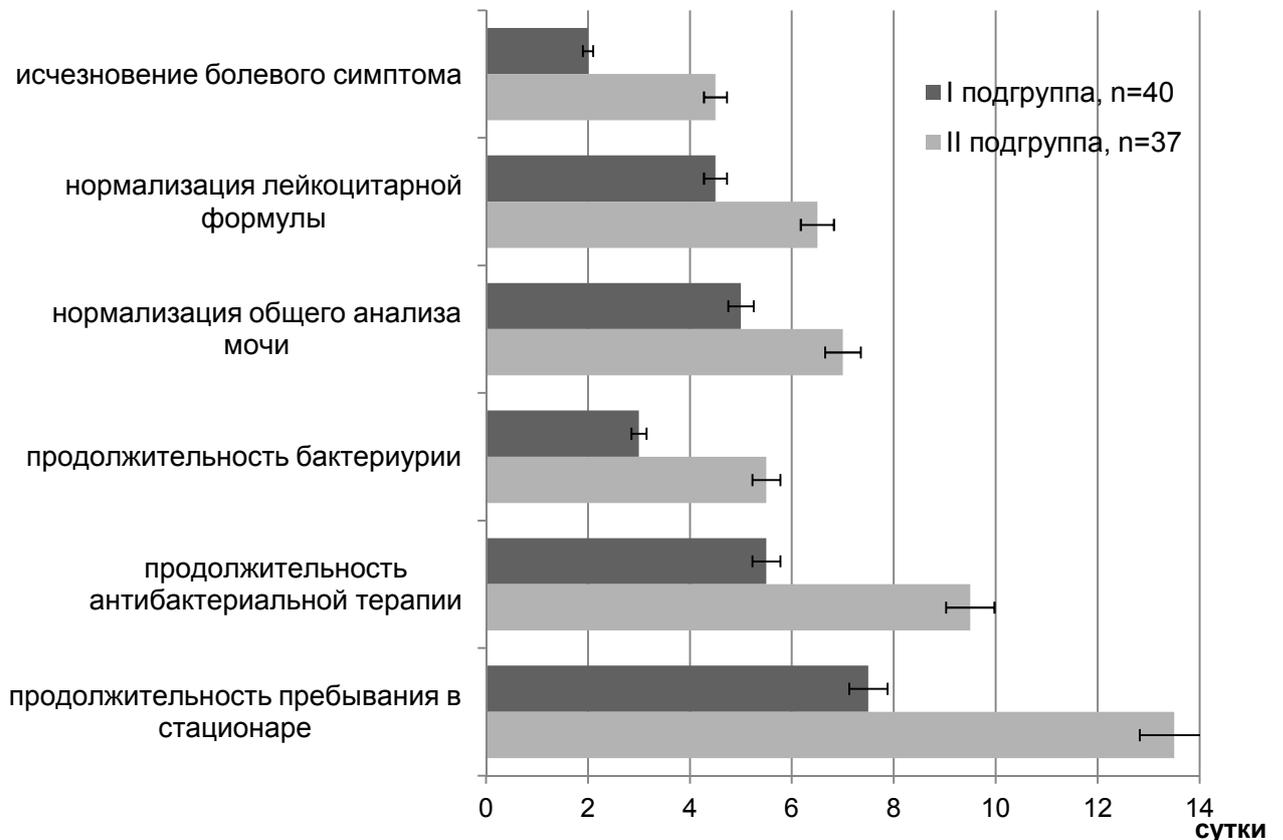


Рисунок 5.5 – Эффективность озонотерапии в комплексе лечебных мероприятий по сравнению с традиционной терапией у беременных с ОМП

Нормализация общего анализа мочи после озонотерапии наблюдалась на $5,65 \pm 0,39$ сутки, тогда как при традиционной терапии – на $7,58 \pm 0,30$ сутки ($p < 0,05$).

Продолжительность бактериурии у беременных с обструкцией мочевыводящих путей составила в I подгруппе в среднем $3,09 \pm 0,14$ дня, а во II подгруппе – $5,10 \pm 0,26$ дней ($p < 0,05$). Очевидно, в связи с этим длительность антибактериальной терапии в I подгруппе ($5,06 \pm 0,22$ суток) в 1,88 раза превосходила аналогичный показатель во II подгруппе ($9,55 \pm 0,42$ суток, $p < 0,05$). Что касается продолжительности пребывания в стационаре, то у пациенток после озонотерапии этот показатель составил $7,58 \pm 0,30$ суток, что на

63% было меньше срока в $12,37 \pm 2,74$ суток у пациенток после традиционной терапии ($p < 0,05$).

Рецидив пиелонефрита в I подгруппе наблюдался в 2,5 раза реже, чем во II подгруппе (у 5,0 и 13,5 % пациенток соответственно, $p < 0,05$).

После проведения комплекса предложенной терапии доля пациенток со сниженными адаптационными и компенсаторно-приспособительными возможностями плода, по данным КТГ, в I подгруппе уменьшилась на 14,5 % по сравнению с группой пациенток, получающих традиционную терапию (у 12,5 и 27,0 % беременных соответственно, $p < 0,05$).

Таким образом, анализ полученных данных позволяет сделать вывод, что включение озонотерапии в комплексное лечение пациенток с ОМП способствует активизации собственной иммунной системы, что ведет к ранней нормализации лейкоцитарной формулы крови, общего анализа мочи, а также исчезновению болевого синдрома. Кроме того, снижается продолжительность антибиотикотерапии и длительность пребывания в стационаре, реже наблюдается рецидив пиелонефрита, а число пациенток со сниженными адаптационными и компенсаторно-приспособительными возможностями плода достоверно уменьшается по сравнению с пациентками, получающими традиционную терапию ($p < 0,05$). Все вышеперечисленное способствует пролонгации беременности, снижению рисков преждевременных родов и развития дистресса плода.

5.4. Оценка отдаленных результатов ведения беременных с обструкцией мочевыводящих путей

Поскольку к отдаленным результатам лечения обструктивного пиелонефрита у беременных можно отнести исход родов и состояние здоровья новорожденных, нами был проведен анализ характера и осложнений родов у 112 пациенток.

Кроме того, был проведен анализ состояния новорожденных от вышеописанных групп пациенток – 36 детей (1 мертворожденный) от беременных, получавших стандартную схему терапии, 41 ребенка (1 двойня) – от пациенток, получавших озонотерапию в комплексной схеме лечения и 37 детей (2 двойни) – в контрольной группе. Количество мальчиков и девочек во всех группах было приблизительно одинаково.

Как видно из Таблицы 5.5, в I подгруппе наблюдалось снижение частоты преждевременных и патологических родов по сравнению с пациентками, получающими традиционную терапию, в 2,2 и 1,5 раза соответственно ($p < 0,05$). Кроме того, в 1,7 раза уменьшилось количество кесаревых сечений в I подгруппе по сравнению с подгруппой II, $p < 0,05$.

Таблица 5.5 – Анализ характера и осложнений родов у обследованных пациенток

Показатель	I подгруппа, n = 40		II подгруппа, n = 37		Контрольная группа, n = 35	
	n	%	n	%	n	%
Преждевременные роды	3	7,5	6	16,2* [#]	2	5,7
Патологические роды	12	30,0	17	45,9* [#]	11	31,4
Кесарево сечение	9	22,5	14	37,8* [#]	7	20,0

Примечания: * – разница с показателями I подгруппы достоверна при $p < 0,05$;
[#] – разница с показателями контрольной группы достоверна при $p < 0,05$.

Эффективность предложенного комплекса профилактических мер с применением озонотерапии и влияние их на состояние здоровья новорожденных представлены и выражалась в комплексе показателей.

Доношенными родилось 29 (70,70 %) новорожденных в I подгруппе, 21 (56,80 %) – во II подгруппе и 33 (89,10 %) – в контрольной группе; недоношенными соответственно – 12 (29,20 %), 15 (41,70 %) и 3 (8,11 %) ребенка, $p < 0,05$ (Таблица 5.6).

Таблица 5.6 – Состояние новорожденных от женщин сравниваемых групп

Показатель	I подгруппа, n = 40		II подгруппа, n = 37		Контрольная группа, n = 35	
	n	%	n	%	n	%
Новорожденных всего, в т.ч.	41	100,0	37	100,0	37	100,0
– живорожденных	41	100,0	36	97,20	37	100,0
– мертворожденных	0	0,00	1	2,780	0	0,00
– доношенные	29	70,70 [#]	21	56,80 ^{*#}	33	89,10
– недоношенные	12	29,20 [#]	15	41,70 ^{*#}	3	8,11
– мальчики	20	48,80	17	45,90	20	54,10
– девочки	21	51,20	20	54,00	17	45,90
Масса новорожденных, г						
– 1000–2499	3	7,31 [#]	5	13,51 ^{*#}	0	0,00
– 2000–2499	5	12,20 [#]	9	24,30 ^{*#}	2	5,41
– 2500–2999	9	21,95	8	21,62	7	18,92
– 3000–3499	12	29,27	10	27,02	13	35,14
– 3500–3999	8	19,51 [#]	5	13,51 ^{*#}	11	29,73
– ≥ 4000	3	7,32	0	0,00 ^{*#}	4	10,81

Примечания: * – разница с показателями I подгруппы достоверна при $p < 0,05$;
[#] – разница с показателями контрольной группы достоверна при $p < 0,05$.

При анализе массы тела новорожденных было выявлено, что с массой 2500,0 г и больше родилось подавляющее большинство детей в контрольной группе – 35 (94,64 %), 32 (78,01 %) ребенка в I подгруппе, самый низкий показатель – 23 (63,93 %) – был отмечен во II подгруппе ($p < 0,05$). С массой 2000,0 до 2499,0 г – рождался каждый десятый ребенок в I подгруппе (5 (12,20 %)), вдвое чаще (9 (24,32 %)) во II подгруппе, и самый низкий показатель (2 (5,41 %)) был в контрольной группе ($p < 0,05$). С низкой массой от 1000,0 до 2499,0 г родилось 3 (7,31 %) детей у пациенток I подгруппы, тогда как во II подгруппе таких случаев было вдвое больше – 5 (13,5 %) ($p < 0,05$).

Следовательно, даже среди недоношенных новорожденных с малым весом было больше у пациенток, которые получали традиционное лечение обструктивного пиелонефрита по сравнению с пациентками I подгруппы, которые получали озонотерапию в комплексе лечебных мероприятий.

В контрольной группе не было ни одного случая синдрома задержки развития плода, тогда как среди пациенток с обструкцией мочевыводящих путей он был выявлен у 2 новорожденных (4,88 %) в I подгруппе и у 5 (13,51 %) – во II подгруппе (Таблица 5.7).

Дистресс плода был зафиксирован во всех группах, однако во II подгруппе он был выявлен у 8 (22,22 %) пациенток, что вдвое превышало показатель в I подгруппе (4 (9,76 %), $p < 0,05$) и почти в 10 раз – показатель в контрольной группе ($p < 0,05$).

Такие осложнения, как синдром дыхательных расстройств и пороки развития плода, рассеянные ателектазы легких, перинатальное поражение ЦНС и реализация внутриутробной инфекции у новорожденных контрольной группы не встречались. В то же время, по сравнению с новорожденными, матери которых получали стандартную схему терапии, у детей, чьи матери получали озонотерапию в комплексной схеме, синдром дыхательных расстройств плода выявлялся в 3,4 раза реже ($p < 0,05$), пороки развития плода и рассеянные ателектазы легких – в 2,2 раза ($p < 0,05$), перинатальное поражение ЦНС – в 1,3 раза ($p < 0,05$), а реализация внутриутробной инфекции – в 3,5 раза реже ($p < 0,05$). Однако конъюгационная желтуха также чаще встречалась у детей I подгруппы, и в 2,6 раза превышала частоту во II подгруппе ($p < 0,05$).

в I и во II подгруппах были новорожденные, которые нуждались в реанимационных мероприятиях. Так, 4 новорожденных (9,76 %) из I подгруппы и 8 (21,62 %) из II подгруппы находились на лечении в отделении реанимации, однако последний показатель в 2,2 раза превышал таковой в I подгруппе ($p < 0,05$).

Таблица 5.7 – Особенности при рождении новорожденных от женщин
сравниваемых групп

Показатель	I подгруппа, n = 40		II подгруппа, n = 37		Контрольная группа, n = 35	
	n	%	n	%	n	%
СЗРП	2	4,88	5	13,51 * [#]	0	0,00
Недоношенность I ст.	5	12,20	9	24,32 * [#]	3	8,11
Недоношенность II ст.	3	7,31 [#]	5	13,51 * [#]	0	0,00
Внутриутробная асфиксия плода	4	9,76 [#]	8	22,22 * [#]	1	2,70
СДР плода	2	4,88	6	16,67 * [#]	0	0,00
Рассеянные ателектазы легких	1	2,44	2	5,41 [#]	0	0,00
Конъюгационная желтуха	3	7,31 [#]	1	2,78*	0	0,00
Пороки развития плода	1	2,44	2	5,41 * [#]	0	0,00
Перинатальное поражение ЦНС	6	18,75 * [#]	9	24,32 * [#]	0	0,00
Реализация внутриутробной инфекции	2	6,25 [#]	8	21,62 * [#]	0	0,00
Находились в отделении реанимации новорожденных	4	9,76 [#]	8	21,62 * [#]	0	0,00
Выписаны домой в удовлетворительном состоянии	27	65,85 [#]	17	43,24 * [#]	33	89,19
Переведены для дальнейшего наблюдения на II этап	7	17,07 [#]	9	27,03 * [#]	4	10,81
Переведены для дальнейшего лечения в Республиканскую детскую клиническую больницу	3	7,31 [#]	8	21,62 * [#]	0	0,00

Примечания: * – разница с показателями I подгруппы достоверна при $p < 0,05$;
[#] – разница с показателями контрольной группы достоверна при $p < 0,05$.

Домой в удовлетворительном состоянии было выписано подавляющее большинство детей от матерей из контрольной группы, 65,85 % – из I подгруппы и только 43,24 % – из II подгруппы.

Для дальнейшего наблюдения и выхаживания в связи с недоношенностью на II этап было переведено 17,07 % новорожденных от матерей из I подгруппы, 27,03 % – из II подгруппы и каждый десятый – из контрольной группы. Аналогичная тенденция имела место и в отношении доли переведенных для дальнейшего лечения в Республиканскую детскую клиническую больницу – показатель во II подгруппе почти втрое превышал аналогичный показатель в I подгруппе (соответственно, 21,62 против 7,31 %, $p < 0,05$).

Таким образом, проведенный анализ состояния новорожденных детей от матерей с обструктивным пиелонефритом, которые получали во время беременности различную терапию, показал более высокую эффективность предложенного нами комплекса мероприятий с включением озонотерапии по сравнению с общепринятой терапией. У пациенток, получавших медицинский озон, уменьшилось количество перинатальных осложнений, а именно: преждевременных и патологических родов, кесарева сечения и дистресса плода.

В этой группе новорожденных отмечено меньшее количество недоношенных детей, реже встречались СДР плода, перинатальное поражение ЦНС и реализация внутриутробной инфекции. Кроме того, эти дети реже нуждались в интенсивной терапии и чаще выписывались домой в удовлетворительном состоянии.

Исходя из полученных данных, можно сделать вывод о высокой эффективности предложенного алгоритма при ведении беременности у пациенток с обструкцией верхним мочевыводящих путей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проблема гестационного пиелонефрита остается актуальной в наше время, несмотря на значительные достижения современного акушерства в профилактике, диагностике и лечении заболеваний мочевыводящих путей беременных, большое количество научных работ, предлагающих множество различных методов лечения этой патологии [1, 4–7, 10, 18–25]. За последние годы частота патологии почек при беременности, согласно данным МЗ РФ и Украины, выросла от 1,6 до 8,2 % [2, 3]. Среди заболеваний мочевыводящих путей у беременных на первом месте стоит пиелонефрит, распространенность которого колеблется, по данным разных авторов, от 1 до 17–20 на 100 родов, при этом у 80 % женщин пиелонефрит возникает на фоне МКБ [1, 4–8].

Первичный (необструктивный) пиелонефрит развивается при отсутствии обструкции верхних мочевых путей. Вторичный (обструктивный) пиелонефрит развивается на фоне нарушенного оттока мочи из ВМП вследствие их обструкции или сдавления извне. По данным Ю.Г. Аляева, чаще встречается вторичный (обструктивный) пиелонефрит – до 84 % [5]. Пиелонефрит оказывает неблагоприятное влияние на течение беременности и состояние плода: отмечается увеличение частоты гестозов разной степени тяжести, угрозы преждевременных родов, хронической плацентарной недостаточности, задержки внутриутробного развития плода, внутриутробного инфицирования и осложненного периода адаптации у новорожденного [5].

Само по себе наличие МКБ не является опасным, но обструкция мочевыводящих путей может привести к блоку почки, что на фоне хронического или гестационного пиелонефрита вызывает серьезные осложнения вплоть до уросепсиса.

Согласно данным литературы [4, 5], обструкция мочевыводящих путей встречается: односторонняя – у 80 % беременных, 2-хсторонняя – у 20 % беременных. Поскольку обструкция мочевыводящих путей в основном возникает во 2-й половине беременности и требует неотложных мероприятий, встает вопрос

об экстренном родоразрешении, что влечет за собой проблемы выхаживания недоношенных детей.

Сложность вышеуказанной проблемы заключается в том, что, с одной стороны, современное акушерство имеет в своем арсенале огромный резерв антибактериальных, дезинтоксикационных, антисептических, иммуностимулирующих и других препаратов для лечения этих осложнений беременности [6–8, 33–36].

С другой стороны, у беременных разрешено к применению очень ограниченное количество антибиотиков. В связи с частыми обострениями пиелонефрита на фоне МКБ и длительным применением одних и тех же антибактериальных препаратов у многих женщин возникает либо аллергия, либо формируется мультирезистентность микрофлоры к антибиотикам. Все это требует применения альтернативных антибиотикотерапии методов лечения [9–13, 16–18].

В последнее время появилось много сообщений о положительном эффекте при использовании озонотерапии для лечения различных патологических процессов при беременности, в частности, гестационного пиелонефрита, а также о безопасности медицинского озона для внутриутробного плода [16–19, 27]. Однако исследований применения медицинского озона у беременных с обструктивным пиелонефритом не проводилось.

Все вышеизложенное подтверждает актуальность выполнения наших исследований, направленных на поиск новых путей борьбы с обструктивным пиелонефритом и профилактику перинатальных осложнений, разработку четких критериев ведения беременности и родов у пациенток с данной патологией и оценки их эффективности.

Таким образом, целью нашего исследования было снизить частоту перинатальных и акушерских осложнений у беременных с обструкцией мочевыводящих путей с помощью разработанного дифференцированного алгоритма ведения беременности и родов у этих женщин.

Для достижения поставленной цели нами были сформулированы основные задачи, представленные во введении.

Научная гипотеза данного исследования заключается в том, что наличие у беременной обструкция мочевыводящих путей может привести к осложнениям двух типов: пиелонефриту и блоку почки, и оба эти осложнения могут вызвать нарушение внутриутробного развития и состояния плода. Неоправданно раннее оперативное родоразрешение так же, как и необоснованная пролонгация беременности на фоне блока почки, могут привести к тяжелым последствиям, как со стороны плода, так и со стороны матери: к рождению маловесного и недоношенного ребенка, гнойно-септическим осложнениям, острой почечной недостаточности. Применение современных методов диагностики функционального состояния почек и выбранная на основе этого правильная тактика ведения беременности с применением озонотерапии может способствовать безопасной пролонгации беременности и рождению здорового ребенка.

Исследование было проведено на кафедре акушерства, гинекологии и перинатологии с курсом детской и подростковой гинекологии ФИПО ГОО ВПО «ДОННМУ ИМ. М.ГОРЬКОГО», в ДОНЕЦКОМ РЕСПУБЛИКАНСКОМ ЦЕНТРЕ ОХРАНЫ МАТЕРИНСТВА И ДЕТСТВА (ДРЦОМД, генеральный директор – член-корреспондент НАМН Украины, доктор медицинских наук, профессор Чайка В.К.) и отделении эндоурологии ДОНЕЦКОГО КЛИНИЧЕСКОГО ТЕРРИТОРИАЛЬНОГО МЕДИЦИНСКОГО ОБЪЕДИНЕНИЯ (ДоКТМО, главный врач Момот Н.В.) на протяжении 2016–2019 годов.

Исследования проводились по разработанной нами программе, которая включала 4 этапа.

Согласно плану и задачам исследования, на I этапе нами был проведен ретроспективный клинико-статистический анализ 160 историй беременности и родов женщин с обструкцией мочевыводящих путей, которые были разделены на 2 группы: в основную группу вошли 88 беременных с ОМП камнем и блоком почки, а в группу сравнения – 72 пациентки с гестационной пиелозктазией и/или МКБ без блока почки за период с 2007 по 2018 гг.

С целью выявления возможных факторов риска развития перинатальной патологии у данной категории женщин, а также факторов, которые могут способствовать этой патологии во время беременности, нами были проанализированы данные социально-экономического статуса, соматического, акушерского и гинекологического анамнезов, особенности обструкции МВП и методы борьбы с ней. В контрольную группу вошли 60 относительно здоровых родильниц, не страдающих заболеваниями мочевыделительной системы. Данные из историй беременности и родов были занесены в специально разработанные статистические карты, а затем тщательно проанализированы.

На II этапе нами было проведено проспективное клинико-диагностическое исследование 77 беременных с обструкцией мочевыводящих путей, которые в зависимости от проводимого метода дренирования ВМП были разделены на 2 подгруппы (в подгруппу А вошли 62 беременных, которым проводилась ЧПНС, в подгруппу В вошли 15 беременных, которым было проведено стентирование мочеточников), и 35 здоровых беременных, вошедших в контрольную группу. Кроме того, с целью определения степени обструкции были выделены дополнительные подгруппы – 10 беременных из подгруппы А вошли в подгруппу О, и 10 беременных из подгруппы В были представлены в подгруппе С. Пациенткам обеих подгрупп была проведена фармакосонаграфическая проба (ФСП) по Почерниковой-Стрельникову и выполнен анализ полученных результатов.

На III этапе нами был разработан алгоритм ведения пациенток с обструкцией мочевыводящих путей с включением озонотерапии в комплекс лечебно-профилактических мероприятий. Все беременные с ОМП были поделены на 2 группы: в I группу вошли 40 беременных с обструкцией, которым дополнительно внутривенно вводился озонированный физиологический раствор; во II группу вошли 37 пациенток с обструкцией мочевыводящих путей, которым назначалась традиционная схема лечения. В контрольную группу вошли 35 здоровых беременных. Оценивалось влияние предложенной схемы терапии на состояние ЧЛС почек (УЗИ почек), параметры почечного кровотока

(доплерометрия почечных сосудов) и состояние внутриутробного плода (доплерометрия плода, КТГ). Было проведено сравнение предложенной схемы лечения обструкции МВП с применением озонотерапии и стандартной, утвержденной клиническими протоколами.

На IV этапе была проведена оценка эффективности предложенного алгоритма по количеству акушерских и перинатальных осложнений, продолжительности антибактериальной терапии и количеству койко-дней.

В результате ретроспективного анализа мы выявили, что: в основной группе в 1,3 раза чаще, чем в группе сравнения, встречался хронический пиелонефрит и в 1,5 раза чаще – МКБ (у 78,41 и 52,78 % пациенток соответственно), $p < 0,05$. Заболевания сердечно-сосудистой системы при этом в группе сравнения выявлялись в 2,3 раза чаще, чем в основной группе, и в 1,4 раза чаще, чем в группе контроля ($p < 0,05$).

Гинекологический анамнез был отягощен: хроническим аднекситом – в 3,5 раза чаще в основной группе (у 18,2 % пациенток и у 5,6 % – в группе сравнения, $p < 0,05$); УГИ – в 5,5 раз чаще в основной группе (у 12,5 % беременных и у 2,8 % – в группе сравнения, $p < 0,05$); эрозией шейки матки – у 17,1 % пациенток и у 25,0 % – в группе сравнения); хроническим кольпитом – в 1,8 раза больше в основной группе (у 10,2 и у 5,6 % женщин – в группе сравнения, $p < 0,05$). В контрольной группе хронический аднексит и УГИ были выявлены у 10,0 % пациенток, эрозия шейки матки и хронический кольпит – у 8,3 % пациенток. Таким образом, у пациенток с обструкцией мочевыводящих путей достоверно чаще встречались воспалительные заболевания гениталий и УГИ.

Акушерский анамнез был отягощен у 21,6 % повторнородящих основной группы и у 29,2 % – в группе сравнения, т.е. на 7,6 % чаще у женщин группы сравнения.

Среди особенностей течения настоящей беременности следует отметить, что угроза прерывания беременности встречалась в основной группе на 6,3 % реже, чем в группе сравнения (у 40,9 % пациенток и у 47,2 % женщин соответственно) и в 3,5 раза чаще, чем в контрольной группе (у 11,7 %

пациенток), причем из них в основной группе угроза прерывания беременности поровну наблюдалась в 1-м и во 2-м триместре, в группе сравнения – у 61,7 % – в 1-м триместре и у 38,3 % – во 2-ом, а в контрольной группе – у 71,4 % и 28,6 % пациенток соответственно. Угроза преждевременных родов наблюдалась у 14,8 % пациенток основной группы, у 18,6 % – в группе сравнения и у 10,0 % женщин – в контрольной группе, что было в 1,5 раза реже, чем в основной группе ($p < 0,05$). Увеличение частоты выявляемости угрозы прерывания беременности и преждевременных родов в основной группе по сравнению с контрольной можно объяснить развитием системного воспалительного ответа, сопутствующего обструкции мочевыводящих путей, а также возникновением вследствие этого ФПН, приводящей к ухудшению состояния внутриутробного плода.

Также было отмечено, что в основной группе в 2,5 раза чаще, чем в группе сравнения, и в 3,1 раза чаще, чем в контрольной группе встречались ЗППП (6,8; 2,8 и 1,7 % случаев соответственно, $p < 0,05$). Это может быть связано с присоединением микробной флоры на фоне ослабленного иммунитета у пациенток с ОМП.

Бессимптомная бактериурия в 8,8 раз чаще наблюдалась в группе сравнения, чем в основной группе (9,72 % пациенток и 1,1 % соответственно) ($p < 0,05$). С нашей точки зрения, это можно объяснить тем, что в основной группе наличие бактерий в моче сопровождалось клинической симптоматикой в виде обструктивного пиелонефрита, в отличие от группы сравнения. Обострение хронического пиелонефрита практически в 2 раза чаще проявлялось в основной группе – у 65,9 % беременных и у 33,3 % – в группе сравнения ($p < 0,05$). Двухсторонняя пиелокаликоектазия наблюдалась у 20,5 % пациенток основной группы. В группе сравнения данная патология была выявлена у 16,7 % беременных. МКБ во время беременности достоверно чаще встречалась у пациенток основной группы – (87,5 %), чем в группе сравнения – у 56,7 % женщин ($p < 0,05$). В контрольной группе данная патология не встречалась.

Обструкция почки наблюдалась у 64,8 % беременных в основной группе, причем у 3,4 % из них имела место двухсторонняя обструкция почек. Из них в 2,0

раза чаще наблюдалась обструкция правой почки (у 66,7 % пациенток, чем левой – у 33,3 % пациенток, $p < 0,05$), что можно объяснить топографо-анатомическими особенностями расположения сосудов и мочеточников. В группе сравнения подобная патология не встречалась. Обструкция мочевыводящих путей на фоне МКБ чаще наблюдалась во 2-м триместре беременности (у 61,1 % была выявлена обструкция во 2-м триместре, у 38,9 % – в 3-м триместре беременности). Все эти состояния требовали неотложных мер по дренированию МВП. У 23,9 % пациенток основной группы уже имела место предшествующая нефростомия во время данной беременности.

В основной группе по поводу обструкции МВП проводилась ЧПНС. При этом у 63,6 % пациенток была проведена ЧПНС справа и у 29,6 % – слева, еще у 3,4 % – была выполнена двухсторонняя нефростомия. Кроме того, ренефростомия проводилась у 11,4 % пациенток. У 22,7 % пациенток по поводу ренальной обструкции проводилось стентирование мочеточников.

В результате клинико-лабораторного исследования были выявлены следующие закономерности: анемия наблюдалась у 71,6 % пациенток с обструкцией мочевыводящих путей и у 68,0 % пациенток группы сравнения; лейкоцитоз – у 70,5 и 52,8 % соответственно. Эти данные можно объяснить тем, что при обструкции МВП развивается более выраженный воспалительный процесс, чем при пиелонефрите без обструкции. В общем анализе мочи у беременных мы выявляли: лейкоцитурию – у 43,2 % пациенток основной группы и 36,1 % – в группе сравнения; бактериурию – у 23,9 и 44,4 % соответственно; наличие солей в моче – у 11,4 и 27,8 % соответственно. Меньшее количество бактерий и солей в моче пациенток основной группы можно объяснить тем, что из-за обструкции МВП они не попадали в мочу и, следовательно, выявлялись меньше.

Таким образом, проведенный ретроспективный анализ историй беременности и родов позволил заключить, что основными осложнениями беременности и родов у пациенток с ОМП являются: угроза прерывания беременности – в 3,5 раза чаще и угроза преждевременных родов – в 1,5 раза

чаще, чем в контрольной группе ($p < 0,05$); досрочное родоразрешение оперативным путем – у 9,1 % беременных в основной группе по поводу блока почки, что влечет за собой выхаживание и лечение недоношенных детей.

Среди особенностей анамнеза пациенток с ОМП отмечено, что в 5,5 раз чаще выявляются урогенитальные инфекции ($p < 0,05$), в 1,5 раза чаще – МКБ ($p < 0,05$); в 3,5 раза чаще встречается хронический аднексит ($p < 0,05$), и в 1,8 раз чаще – хронический кольпит, чем у пациенток группы сравнения ($p < 0,05$).

Особенностями течения беременности при обструкции мочевыводящих путей являются: в 2,5 раза чаще, чем в группе сравнения, ЗППП ($p < 0,05$) и в 2,0 раза чаще – обострение хронического пиелонефрита ($p < 0,05$).

Обструкция мочевыводящих путей на фоне МКБ чаще наблюдается во II триместре беременности (у 61,1 % пациенток, у 38,9 % – в 3-м триместре), что требует ургентного оперативного вмешательства по устранению блока почки.

Ренальная обструкция справа наблюдается в 2,0 раза чаще, чем слева ($p < 0,05$), что можно объяснить топографо-анатомическими особенностями расположения сосудов и мочеточников.

На следующем этапе было проведено рандомизированное контролируемое проспективное исследование беременных с обструкцией мочевыводящих путей. Детальное изучение клинической характеристики обследованных женщин показало следующее.

По возрасту и социальному статусу все исследуемые группы были статистически сопоставимы.

При анализе репродуктивной функции и паритета беременностей было установлено, что первобеременных в I подгруппе было 55,0 %, повторнобеременных – 45,0 %. При этом во II подгруппе первобеременных было 43,2 % пациенток, повторнобеременных – 56,8 %.

В контрольной группе первобеременных было 40,0 %, повторнобеременных – 60,0 %, а 3 и более беременности среди них наблюдались у 34,3 % пациенток.

Первородящих в I подгруппе было на 24 % больше, чем в II подгруппе, и на 27,2 % больше, чем в группе контроля ($p < 0,05$).

Акушерский анамнез был отягощен у 37,5 % беременных I подгруппы, у 43,2 % – во II подгруппе и у 34,2 % – в контрольной группе; медицинские аборт в анамнезе имели 27,5; 27,0 и 22,9 % соответственно; самопроизвольные аборт наблюдались у 10,0; 13,5 и 22,9 % пациенток соответственно. Всего у пациенток в I подгруппе в анамнезе было 12 родов, из них в 12,5 % случаях было проведено кесарево сечение. У пациенток II подгруппы было 17 родов, причем в одном случае проводилась ручная ревизия полости матки. У женщин контрольной группы в анамнезе было 20 родов, из которых 13 были нормальными (37,2 %), 2 закончились путем операции кесарево сечение (5,7 %) и по 1 случаю (2,9 %) приходилось на такие осложнения, как: дефект дольки плаценты, симфизиопатия и глубокий разрыв влагалища. В контрольной группе самопроизвольные аборт наблюдались в 2,3 раза чаще, чем в I подгруппе, и в 1,7 раза чаще, чем во II подгруппе ($p < 0,05$).

Гинекологический анамнез был отягощен: НМЦ по типу опсоменореи – у 5,0 % пациенток в I подгруппе и у 13,5 % – во II подгруппе; эрозией шейки матки – у 27,5 и 32,4 % пациенток соответственно; хроническим кольпитом – у 5,4 % пациенток во II подгруппе, при этом в I подгруппе данная патология выявлена не была ($p < 0,05$).

При исследовании соматического анамнеза мы выявили, что хронический пиелонефрит практически с одинаковой частотой встречался в исследуемых группах (у 60,0 % женщин I подгруппы и 62,2 % – во II подгруппе). МКБ выявлялась у трех четвертей всех пациенток с ОМП. В контрольной группе в 1,4 раза чаще, чем в основной группе, встречались хронический холецистит (у 17,1 % женщин и 12,5 % пациенток соответственно) и в 6,8 раза чаще – диффузный токсический зоб (у 17,1 % женщин и 1 пациентки (2,5 %) соответственно), $p < 0,05$.

По другим сравниваемым параметрам все исследуемые группы были статистически сопоставимы ($p > 0,05$).

Среди особенностей течения настоящей беременности следует отметить, что в обеих исследуемых подгруппах у половины пациенток встречалась анемия легкой степени. В контрольной группе анемия встречалась у 37,1 % женщин. Это можно связать с тем, что у пациенток с хроническими заболеваниями почек, согласно данным литературы, снижается выработка эритропоэтина, что приводит к уменьшению выработки эритроцитов и, как следствие, – к анемии.

Также в обеих исследуемых подгруппах чаще выявлялась низкая плацентация (в I подгруппе – у 15,0 % пациенток, во II подгруппе – у 10,8 % пациенток), чем в контрольной группе – у 2,9 % женщины ($p < 0,05$). В отличие от контрольной группы, у каждой четвертой пациентки в I подгруппе и у каждой третьей во II подгруппе наблюдался дистресс плода в стадии компенсации, что можно объяснить снижением компенсаторных возможностей материнского организма при ОМП. Кроме того, в обеих подгруппах встречался холестаза беременных (у 7,5 % пациенток в I подгруппе и у 5,4 % – во II подгруппе) в сочетании с МКБ, что дает основание предполагать их склонность к камнеобразованию в различных органах и системах. В контрольной группе холестаза беременных не встречался. Кольпит достоверно чаще выявлялся в I подгруппе (у 17,5 % пациенток) и во II подгруппе (у 24,3 % пациенток), чем в группе контроля – у 8,6 % пациенток ($p < 0,05$).

Обострение хронического пиелонефрита наблюдалось у 17,5 % пациенток I подгруппы и у 16,2 % – во II подгруппе. Пиелокаликоектазия была обнаружена у 37,5 % женщин в I подгруппе и у 40,5 % – во II подгруппе, при этом в контрольной группе она не выявлялась. Чаще наблюдалась правосторонняя пиелокаликоектазия – у каждой четвертой пациентки в I подгруппе и у каждой пятой – во II подгруппе. У 77,5 % женщин I подгруппы и у 75,7 % – II подгруппы была выявлена МКБ.

В контрольной группе в 2,7 раза чаще, чем в I подгруппе ($p < 0,05$), и в 1,8 раза чаще, чем во II подгруппе ($p < 0,05$), была обнаружена бессимптомная бактериурия. Скорее всего, это было связано с тем, что в исследуемых группах

наличие инфекции в верхних мочевых путях чаще проявляло себя клинически в виде пиелонефрита или МКБ.

Следовательно, можно утверждать, что по социальному статусу и паритету беременностей, данным акушерского, гинекологического и соматического анамнезов исследуемые группы были репрезентативными, что дало нам возможность проводить дальнейшие клинические исследования и получить достоверные результаты.

При исследовании общеклинических анализов у всех обследованных беременных мы выявили: анемию – в 59,7 % случаев, лейкоцитоз – в 78,3 % случаев, при этом у каждой трех из четырех пациенток наблюдался сдвиг лейкоцитарной формулы влево (количество палочкоядерных лейкоцитов в I и II подгруппах составило $9,15 \pm 1,35$ и $8,86 \pm 1,18$ % соответственно против $5,06 \pm 0,22$ % в контрольной группе, $p < 0,05$). Относительно показателей гематокрита наблюдалась подобная закономерность, что можно объяснить снижением показателей красной крови.

В биохимическом анализе крови выявлялась гипопропротеинемия – у 68,8 % пациенток и повышение уровней креатинина и мочевины – у 44,2 % пациенток, что может свидетельствовать о начальном этапе развития почечной недостаточности. В коагулограмме пациенток с ОМП в 35,1 % случаев мы выявили повышение уровня фибриногена ($4,32 \pm 0,04$ г/л) и снижение уровня АЧТВ ($25,14 \pm 0,46$ с), что свидетельствует о наличии тенденции к гиперкоагуляции при воспалительных заболеваниях у беременных.

В общем анализе мочи протеинурия отмечалась у трех четвертей беременных, лейкоцитурия – в 87,5 % случаев и наличие солей – в 38,6 % случаев. Однако, бессимптомная бактериурия в 2,8 раза чаще выявлялась в контрольной группе, чем в основной (28,6 и 10,4 % соответственно), $p < 0,05$.

Микроскопическая картина мочи беременных с ОМП представлена, в основном, тремя основными группами микроорганизмов: 1) грам-отрицательными палочками кишечной группы (*Escherichia coli* – 40,5 % изолятов в титрах от 10^4 до 10^8 КОЕ/мл); 2) дрожжевыми грибами рода *Candida albicans*–

24,3 % изолятов в аналогичных титрах; 3) грам-положительными кокками *Enterococcus faecalis* – 10,8 % изолятов в титрах 1×10^6 – 1×10^8 КОЕ/мл. При этом следует отметить, что энтерококк является нормальным обитателем кишечника и также может быть условно отнесен к группе кишечных бактерий вместе с энтеробактериями. В связи с этим основная микроскопическая картина мочи у беременных с обструктивным пиелонефритом была представлена преимущественно кишечной флорой, что составляет 43,9 % выделенных штаммов.

В выделениях из половых путей у обследованных женщин дрожжевые грибы рода *Candida albicans* занимали первое место не только по встречаемости (у 42,50 % пациенток), но и по количеству выделяемых патогенов (1×10^5 – 1×10^7 КОЕ/мл).

Таким образом, при сравнении частоты выделения бактерий в моче и выделений из половых путей мы пришли к выводу, что основными возбудителями обструктивного пиелонефрита у беременных являются представители условно патогенного грам-отрицательного семейства *Enterobacteriaceae*, а именно: *Escherichia coli* – 36,5 % изолятов и *Enterococcus faecalis* – 10,4 % изолятов. Кроме того, следует отметить, что *Enterococcus faecalis* встречался и в моче и во влагалищных выделениях приблизительно с одинаковой частотой (7,5–10,8 %). В выделениях из половых путей чаще всего выделялись дрожжевые грибы рода *Candida* – 37,4 %. Поскольку вышеуказанная флора является условно патогенной, действие которой реализуется в условиях недостаточности иммунной системы макроорганизма, мы провели исследование состояния общего иммунитета обследованных женщин.

Анализируя показатели клеточного и гуморального звеньев иммунитета, мы установили, что в I подгруппе количество CD4+ клеток было достоверно меньше ($p < 0,05$), чем в контрольной группе ($27,30 \pm 0,81$ против $33,41 \pm 0,97$ %), однако, со II подгруппой достоверной разницы не было ($30,64 \pm 0,83$ %), $p < 0,05$. Более четкая разница между показателями всех групп обследованных пациенток видна при изучении соотношения CD4+/CD8+,

которое составило $1,54 \pm 0,06$ в I подгруппе и $1,60 \pm 0,06$ во II подгруппе против $1,85 \pm 0,05$ в контрольной группе. Можно отметить, что у беременных с ОМП при исследовании клеточного звена иммунитета до лечения наблюдается состояние иммуносупрессии, что может отрицательно влиять на здоровье женщины.

Разница между показателями гуморального звена иммунитета была более выражена: содержание IgA было снижено в обеих исследуемых группах, при этом в I подгруппе он был ниже на 13,7 %, чем во II подгруппе, и в 1,5 раза меньше, чем в контрольной группе ($p < 0,05$). Содержание IgM у женщин I подгруппы практически не отличалось от II подгруппы ($1,59 \pm 0,07$) и было достоверно выше, чем в контрольной группе ($1,63 \pm 0,21$ против $1,17 \pm 0,14$), $p < 0,05$.

При оценке показателей содержания провоспалительных цитокинов мы наблюдали наиболее существенную разницу: у беременных с обструктивным пиелонефритом в I и II подгруппах уровни $IL-1\beta$ были повышены по сравнению с контрольной группой соответственно в 3,6 и в 3,5 раза ($p < 0,05$), а уровни $TNF-\alpha$ – в 8,7 и 8,5 раза ($p < 0,05$). При сравнении между собой этих показателей в основной группе мы обнаружили, что в I подгруппе уровни провоспалительных цитокинов были выше, чем во II подгруппе, в 1,2 раза ($p < 0,05$).

Подобная активация провоспалительных цитокинов у беременных свидетельствует о дальнейшей активации как клеточного, так и гуморального звеньев иммунитета. Но одновременно при этом наблюдалась повышенная иммуносупрессия обоих звеньев иммунитета, что могло стать фактором развития инфекционного процесса сначала местного, а потом и генерализованного характера.

Таким образом, обструктивный пиелонефрит при беременности характеризуется снижением уровней IgA и IgG в 1,5 и 1,3 раза соответственно; значительным повышением уровней провоспалительных цитокинов $IL-1\beta$ и $TNF-\alpha$ – в 3,6 и 8,7 раза соответственно ($p < 0,05$), и относительным – уровня IgM – в 1,3 раза. Эти изменения иммунологических показателей у беременных ведут к

необходимости разработки и проведения лечебно-профилактических мероприятий, направленных на активацию клеточного и гуморального звеньев иммунитета.

При исследовании уродинамических показателей функции почек было выявлено, что по результатам УЗИ диаметр чашечки RD в I и во II подгруппах в 2,3 и 2,2 раза соответственно больше диаметра чашечки RD в группе контроля. Диаметр лоханки RD в исследуемых группах в 1,4 раза больше аналогичного показателя в контрольной группе ($p < 0,05$). Эти данные свидетельствуют о гидронефротической деформации почки в результате обструкции. Однако, в то же время средний диаметр чашечки левой почки (RS) в основной группе был больше, чем в группе контроля; во II подгруппе – в 1,4 раза, а в I подгруппе – всего на 6,5 %. Это свидетельствует о том, что правая почка чаще подвержена гидронефротической деформации при обструктивном пиелонефрите, чем левая.

Кроме УЗИ, другими методами верификации диагноза были РИРГ и ФСП. На РИРГ, проведенной у 46 пациенток основной группы, было зафиксировано: обструктивный тип ренографической кривой справа – у 54,3 % беременных, слева – у 32,6 % женщин, и с обеих сторон – у 13,0 % пациенток. Согласно данным ФСП, в подгруппе O у 10 % пациенток степень нарушения уродинамики соответствовала II, у 40 % пациенток отмечено нарушение стадии уродинамики ВМП III A, а у 60 % – III B. При этом по данным РИРГ констатирован обструктивный тип ренографической кривой. В подгруппе C у 40 % пациенток степень нарушения уродинамики ВМП соответствовала I, у 45 % пациенток отмечено нарушение II степени, а у 15 % – III B. При этом по данным РИРГ констатированы нормальный тип ренографической кривой, либо замедление выведения РФП различной степени. Необходимо также отметить, что данные ФСП не всегда соответствовали реальной степени обструкции ВМП, в отличие от данных РИРГ и доплеровского исследования выброса мочи на фоне форсирования диуреза.

В 93,5 % случаях в группах с дренированием конкременты самостоятельно отошли в родах, а в группе сравнения у 36,1 % пациенток мелкие конкременты

нижней трети мочеточника отошли в течение первых 2-х недель наблюдения с медианой на 5-е сутки, что во время гестации подтверждалось данными УЗИ, а после родов – УЗИ и СКТ.

Минеральный состав камней в основной группе был представлен: оксалатами – у 35,0 % пациенток, фосфатами – у 25,0 % пациенток и уратами – у 5,4 % беременных. В группе сравнения оксалаты встречались у 27,0 % женщин, фосфаты – у 21,6 % пациенток. Преобладание оксалатов среди камней можно объяснить особенностями питания беременных, включающих в свой рацион большое количество какао, шоколада, кофе, чая, щавеля, салата и шпината. Следовательно, для профилактики камнеобразования этим пациенткам необходимо ограничить или исключить из употребления вышеуказанные продукты.

Как в основной группе, так и в группе сравнения, у исследуемых пациенток дренирование ВМП выполнялось в связи с обструкцией ВМП и ее осложнениями. Не было выявлено статистически значимой разницы между обеими группами по поводу вида операции. Однако, было отмечено, что обструкция правого мочеточника наблюдалась в 1,8 раза чаще, чем левого. Стентирование правого мочеточника осуществлено у 7,5 % пациенток основной группы и у 8,1 % – в группе сравнения.

Преимущественным методом дренирования в нашем исследовании явилась ЧПНС, которая была проведена 60,0 % больных в I подгруппе и 59,5 % – во II подгруппе, что обусловлено возможностью управления почечным дренажем, простотой контроля и ухода за ним, наличием возможности оказания высокоспециализированной помощи беременным, отсутствием проблем, связанных с установкой JJ-стента. Кроме того, ЧПНС предпочтительна стабильностью доступа, возможностью полного контроля дренажа и отсутствием дизурических явлений, поэтому она и проводилась чаще. Адекватное дренирование заблокированной почки быстро приводило к стабилизации состояния гестационной пары.

Следовательно, наиболее точными методами постановки диагноза обструкции ВМП, требующего дренирования ЧЛС у беременных, являются УЗИ в случаях с достоверной визуализацией конкрементов мочеочника, РИРГ, доплеровское исследование выброса мочи на фоне форсирования диуреза и общеклинический анализ крови (лейкоцитоз со сдвигом лейкоцитарной формулы влево).

По данным УЗИ плода, патологические изменения в плаценте в 2,9 раза чаще встречались у беременных с ОМП по сравнению с контрольной группой (у 25,0 и у 8,5 % пациенток соответственно, $p < 0,05$). Такая же закономерность наблюдалась и касательно патологии околоплодных вод (многоводие, маловодие) и патологии плода (СЗРП, гепатоспленомегалия, двойной контур головки и живота, гидронефротическая трансформация почек плода). Разница между группой пациенток с ОМП и контрольной группой составила 22,2 % по патологии околоплодных вод и 6,2 % по патологии плода соответственно ($p < 0,05$).

Согласно данным КТГ, у пациенток с ОМП снижение кровотока в артериях пуповины было зафиксировано в среднем в 5,2 раза чаще, чем в контрольной группе, а средние и низкие баллы КТГ – в 3,3 и 4,1 раза чаще соответственно ($p < 0,05$). Все 10 пациенток из основной и контрольной групп с выявленными низкими баллами КТГ (4–5 баллов) были досрочно родоразрешены путем операции кесарево сечение по показанию – дистресс плода.

Следовательно, у пациенток с ОМП при стандартном исследовании фетоплацентарного комплекса в 2,9 раза чаще встречаются патологические изменения в плаценте и околоплодных водах, в 2,5 раза чаще – патология развития плода, а также в 3,5 раза чаще – снижение адаптационных и компенсаторно-приспособительных возможностей плода ($p < 0,05$), что ставит под угрозу дальнейшее продолжение беременности и совместное безопасное существование гестационной пары.

Учитывая то, что беременные с обструктивным пиелонефритом для профилактики перинатальных и материнских осложнений должны получать антибактериальные, противовоспалительные, спазмолитические, иммуномодулирующие и другие препараты, нами было обосновано включение озонотерапии в качестве дополнения в комплекс лечебно-профилактических мер у беременных с ОМП как достаточно безопасной и эффективной альтернативы назначению чрезмерного количества медицинских препаратов. Обобщив полученные в ходе нашей работы данные, мы разработали лечебно-диагностический алгоритм ведения беременности и родов у пациенток с ОМП, который включал в себя определение вида дренирующего пособия и необходимости его применения в зависимости от вида и степени обструкции, а также применение озонотерапии при лечении данной патологии.

Далее нами были исследованы изменения клеточного и гуморального звеньев иммунитета, содержания цитокинов, показателей гемостаза под влиянием озонотерапии и стандартного лечения. Согласно этим данным, количество CD3+ и CD4+ лимфоцитов, которое у пациенток обеих подгрупп до лечения было значительно ниже нормы и составляло соответственно для CD3+ $53,37 \pm 1,14$ и $54,63 \pm 1,08$ % и для CD4+ $27,30 \pm 0,81$ и $28,64 \pm 0,83$ %, во время лечения начало повышаться, но в то же время в I подгруппе это повышение наблюдалось более быстро. Так, уже на 1-е сутки от начала озонотерапии оно достигало для CD3+ лимфоцитов 6,0 % и для CD4+ 9,81 %; на 6–7-е сутки соответственно 10,23 и 21,74 % ($p < 0,05$). Во II подгруппе повышение количества CD3+ и CD4+ лимфоцитов происходило более медленно, и на 6–7-е сутки уровни их хотя и достигли нижней границы нормы, но были на 5,63 и 10,87 % меньше аналогичных показателей I подгруппы ($p < 0,05$).

Уровень CD8+ лимфоцитов под влиянием озонотерапии снизился на 7,15 %, а во II подгруппе даже слегка увеличился (до $19,23 \pm 0,22$ %), что привело к нормализации соотношения CD4/CD8 у пациенток I подгруппы (с $1,19 \pm 0,06$ до $1,82 \pm 0,06$), в то время, как во II подгруппе этот коэффициент незначительно повысился, но все равно оставался меньше нормы.

Уровень Т-киллеров (CD16+) на фоне озонотерапии у беременных с ОМП начал расти уже с первых суток после проведения инфузии и уже к 6–7 суткам достиг $17,80 \pm 0,35 \%$, свидетельствуя об усилении естественной противовирусной защиты у беременных I подгруппы. Во II подгруппе увеличение количества Т-киллеров происходило более медленно, и к 7-м суткам их уровень составил $14,70 \pm 0,58 \%$, что было меньше на 21,9 % ($p < 0,05$).

Количество CD22+ лимфоцитов на фоне озонотерапии тоже незначительно увеличивалось, начиная уже с 1-х суток после процедуры, достигая максимума на 6–7-е сутки ($19,84 \pm 0,65$), а потом постепенно начинала снижаться, что свидетельствовало об активации В-клеточного звена иммунитета и, как следствие, – гуморального звена.

У женщин I подгруппы уровни Ig A и M начали повышаться уже на следующие сутки после озонотерапии. К 6–7-м суткам уровень Ig A у этих пациенток повысился на 28,8 %, а Ig M – на 33,8 % ($p < 0,05$), и на протяжении всего лечения они продолжали удерживаться на высоком уровне, обеспечивая гуморальную защиту организма беременных.

Уровень Ig G, который обладает большей продолжительностью жизни по сравнению с Ig A и M и обеспечивает более длительную защиту, у женщин I подгруппы существенно вырос только к 6–7-м суткам. В то же время у пациенток II подгруппы на фоне приема традиционной терапии уровни всех трех Ig изменялись незначительно, что свидетельствовало о недостаточной активации гуморального звена иммунитета у беременных этой подгруппы.

Анализируя влияние различных методов терапии на уровни провоспалительных цитокинов, мы выявили, что под влиянием медицинского озона уровень IL-1 β постепенно снижался, и к 7-м суткам снизился в 2,4 раза по сравнению с начальными показателями ($p < 0,05$). А у пациенток с традиционной терапией содержание IL-1 β на 7-е сутки уменьшилось только в 1,4 раза ($p < 0,05$).

Касательно влияния медицинского озона на уровень TNF- α , нами было отмечено, что уже в первые сутки после инфузии он уменьшился с $97,81 \pm 3,17$

до $79,32 \pm 5,68$ пг/л, а к 6–7-м суткам – до $57,29 \pm 5,37$ пг/л, то есть в 1,7 раза ($p < 0,05$). Во II подгруппе уровень этого цитокина также снижался, но к 7-м суткам его показатель составлял $76,25 \pm 4,22$ пг/л, что было меньше всего на 20,3 % от исходного уровня ($p < 0,05$).

При анализе изменений в системе гемостаза мы отметили, что уже в первые сутки после озонотерапии наблюдалось снижение уровня ПТИ на 9,56 %, фибриногена – на 7,31 % и удлинение АЧТВ на 10,24 % по сравнению с исходными. У пациенток II подгруппы на первые сутки после стандартной терапии в коагулограмме достоверно значимых изменений не наблюдалось. При сравнении этих показателей на 6–7-е сутки следует отметить, что у пациенток I подгруппы все показатели гемостаза пришли к физиологической норме и оставались такими до конца лечения, что благотворно влияло на микроциркуляцию в фетоплацентарном комплексе, в частности, и на гестационную пару в целом.

В то же время во II подгруппе на протяжении всего наблюдения сохранялись признаки гиперкоагуляции (высокие уровни ПТИ – $95,50 \pm 2,57$ % и фибриногена – $3,84 \pm 0,13$ г/л).

В I подгруппе мы выявили ФПН у каждой четвертой беременной (25,0 %), а во II подгруппе – у 24,3 % пациенток. Диагноз ФПН выставлялся нами на основании проведения доплерометрии кровотока в артериях пуповины, а также на основании выполнения КТГ плода.

Мы отметили, что под влиянием озонотерапии улучшался кровоток в артериях пуповины и ФПК: в I подгруппе на 5-е сутки ИР снизился с $0,72 \pm 0,02$ до $0,61 \pm 0,02$; ПИ – с $0,98 \pm 0,03$ до $0,69 \pm 0,03$; СДО – с $2,98 \pm 0,04$ до $2,46 \pm 0,07$. Во II подгруппе на 5-е сутки лечения достоверного изменения показателей доплерометрии отмечено не было.

Согласно данным КТГ, у пациенток, получающих озонотерапию, нормализовалось базальное сердцебиение плода, которое до процедуры было монотонным (с $119 \pm 14,1$ до $135 \pm 10,0$ уд/мин) с явлениями ранних децелераций, которые исчезли после озонотерапии. Во II подгруппе базальная

ЧСС изменилась незначительно (с $120 \pm 15,2$ до $122 \pm 13,3$ уд/мин), также уменьшились, но не исчезли ранние децелерации (с $0,4 \pm 0,1$ до $0,3 \pm 0,1$). Общий балл КТГ по Fisher на 3-и сутки терапии был достоверно выше у пациенток I подгруппы по сравнению со II ($8,45 \pm 0,18$ и $7,57 \pm 0,19$ соответственно, $p < 0,05$). Кроме того, под влиянием озонотерапии у пациенток I подгруппы учащались активные движения плода, что отмечали и сами беременные. В контрольной группе показатели КТГ плода статистически значимо не изменялись.

При анализе клинической эффективности применения озонотерапии у беременных с ОМП нами были отмечены: более быстрое исчезновение болевого синдрома (у большинства пациенток – на $2,30 \pm 0,45$ сутки), чем после традиционной терапии (на $4,45 \pm 0,93$ сутки); нормализация лейкоцитарной формулы соответственно на $4,1 \pm 0,91$ и $6,00 \pm 1,21$ сутки; нормализация общего анализа мочи соответственно на $5,65 \pm 0,39$ и $7,58 \pm 0,30$ сутки; продолжительность бактериурии у беременных с ОМП составила в I подгруппе в среднем $3,09 \pm 0,14$ дня, а во II подгруппе – $5,1 \pm 0,26$ дней; длительность антибактериальной терапии в I подгруппе составила $5,06 \pm 0,22$ суток, а во II подгруппе $9,55 \pm 0,42$ суток; продолжительность пребывания в стационаре – соответственно $7,58 \pm 0,30$ суток и $12,37 \pm 2,74$ суток.

Рецидив пиелонефрита в I подгруппе наблюдался в 2,5 раза реже, чем во II подгруппе (у 5,0 и 13,5 % пациенток соответственно, $p < 0,05$).

После проведения комплекса предложенной терапии доля пациенток со сниженными адаптационными и компенсаторно-приспособительными возможностями плода, по данным КТГ, в I подгруппе уменьшилась на 14,5 % по сравнению с подгруппой пациенток, получающих традиционную терапию (у 12,5 и 27,0 % беременных соответственно), $p < 0,05$.

Проведенный нами анализ состояния новорожденных детей от матерей с ОМП, которые получали во время беременности различную терапию, показал более высокую эффективность предложенного нами комплекса мероприятий с включением озонотерапии по сравнению с общепринятой терапией. У

пациенток, получавших медицинский озон, проведенное лечение способствовало уменьшению в 2 раза по сравнению с пациентками, получавшими традиционную терапию, количества перинатальных осложнений, а именно: преждевременных и патологических родов – в 2,2 и 1,5 раза соответственно, кесарева сечения – в 1,7 раза и дистресса плода – в 2,2 раза, ($p < 0,05$). Так, преждевременные роды состоялись у 3 (7,5 %) и 6 (16,2 %) пациенток соответственно ($p < 0,05$); патологические роды – у 12 (30,0 %) и 17 (45,9 %) женщин соответственно ($p < 0,05$). Дистресс плода был выявлен у 4 (10,0 %) и 8 (21,6 %) беременных I и II подгрупп ($p < 0,05$).

Что касается новорожденных, то СДР плода от матерей, получавших предложенную схему лечения, встречался в 2 (5,0 %) случаях, перинатальное поражение ЦНС – в 6 (15,0 %), а реализация внутриутробной инфекции – в 2 (5,0 %) случаях. В то же время во II подгруппе вышеперечисленная патология была выявлена соответственно у 6 (16,2 %, $p < 0,05$), 9 (24,3 %, $p < 0,05$) и 8 (21,6 %, $p < 0,05$) новорожденных. В I подгруппе нуждалось в интенсивной терапии 4 (10,0 %) ребенка, во II – 8 (21,6 %, $p < 0,05$). Домой в удовлетворительном состоянии было выписано 27 (67,5 %) детей в I подгруппе и 17 (45,9 %) во II подгруппе ($p < 0,05$).

Таким образом, анализируя полученные данные, мы пришли к выводу, что включение озонотерапии в комплексное лечение пациенток с ОМП способствует активизации собственной иммунной системы, что ведет к ранней нормализации лейкоцитарной формулы крови, общего анализа мочи, а также исчезновению болевого синдрома. Кроме того, снижается продолжительность антибиотикотерапии и длительность пребывания в стационаре, реже наблюдается рецидив пиелонефрита, а число пациенток со сниженными адаптационными и компенсаторно-приспособительными возможностями плода достоверно уменьшается по сравнению с пациентками, получающими традиционную терапию ($p < 0,05$). Все вышеперечисленное способствует пролонгации беременности, снижению рисков преждевременных родов и развития дистресса плода.

Наши данные сопоставимы с данными, представленными в работах О.Н. Долгошапка [11], Т.Н. Деминой [12], Ю.А. Талалаенко [16], С.В. Чермных [17], О.В. Козиновой [20], I. Negru [64], L.R. Kavoussi [65].

Исходя из полученных данных, можно сделать вывод, что предложенный нами алгоритм является эффективным, и его следует использовать при ведении беременности у пациенток с обструкцией ВМП.

ВЫВОДЫ

В диссертации представлен новый подход к решению проблемы лечения обструктивного пиелонефрита у беременных, который заключается в теоретическом обобщении данных эпидемиологических исследований, изучении состояния гестационной пары, а именно: степени обструкции МВП, иммунологических и гемостазиологических нарушений у матери, снижении компенсаторно-приспособительных возможностей плода, а также патогенетическом обосновании и разработке дифференцированного алгоритма ведения беременности и родов у женщин с обструктивным пиелонефритом.

1. На основании проведенного ретроспективного анализа установлено, что у беременных с ОМП, по сравнению с заболеваниями МВП без обструкции, в анамнезе чаще: урогенитальные инфекции – в 5,5 раз, МКБ – в 1,5 раза; обострение хронического пиелонефрита – в 2,0 раза ($p < 0,05$). Обструкция МВП на фоне МКБ чаще проявляется во 2-м триместре беременности (у 61,1 % пациенток), что требует urgentного оперативного вмешательства.

2. Особенности течения беременности у пациенток с ОМП являются: угроза преждевременных родов – в 35,1 % случаев; дистресс плода – в 32,4 % случаев; в общем анализе крови: анемия – в 59,5 % случаев, лейкоцитоз со сдвигом лейкоцитарной формулы влево – в 78,3 % случаев; гиперкоагуляция – в 35,1 % случаев; в общем анализе мочи: протеинурия – в 75,0 % случаев, лейкоцитурия – в 87,5 % случаев и наличие солей – в 38,6 % случаев; в биохимическом анализе крови: гипопроотеинемия – у 68,8 % пациенток и повышение уровней креатинина и мочевины – у 44,2 % пациенток.

3. При бактериологическом исследовании мочи и выделений из половых путей чаще обнаруживается условно патогенная флора, а именно: в моче – *Escherichia coli* – 36,5 % изолятов и *Enterococcus faecalis* – 10,4 % изолятов; в выделениях из половых путей – дрожжевые грибы рода *Candida* – 37,4 %.

4. Иммунитет у женщин с ОМП характеризуется умеренно выраженной иммуносупрессией: снижением уровней IgA и IgG в 1,5 и 1,3 раза соответственно;

значительным повышением уровней провоспалительных цитокинов $IL-1\beta$ и $TNF-\alpha$ – в 3,6 и 8,7 раза соответственно ($p < 0,05$).

5. У пациенток с ОМП при стандартном исследовании ФПК в 2,9 раза чаще встречаются патологические изменения в плаценте и околоплодных водах, в 2,5 раза чаще – патология развития плода, а также в 3,5 раза чаще – снижение адаптационных и компенсаторно-приспособительных возможностей плода по сравнению со здоровыми беременными ($p < 0,05$).

6. Озонотерапия в комплексном лечении обструктивного пиелонефрита у беременных способствует активации клеточного и гуморального звеньев иммунитета; снижению уровней провоспалительных цитокинов: $TNF-\alpha$ – в 1,43 раза, а $IL-1\beta$ – в 2,43 раза ($p < 0,05$), что свидетельствует о снижении активности воспалительного процесса.

7. Озонотерапия благотворно воздействует на улучшение микроциркуляции ФПК, маточно-плацентарный и фетоплацентарный кровотоки, что проявляется в улучшении состояния плода и подтверждается с помощью доплерометрии и КТГ. Внедрение разработанного лечебно-диагностического алгоритма ведения беременности у пациенток с ОМП в зависимости от срока гестации и степени обструкции способствует уменьшению количества перинатальных осложнений, а именно: преждевременных и патологических родов – в 2,2 и 1,5 раза соответственно, дистресса плода – в 2,3 раза ($p < 0,05$).

8. У новорожденных от матерей, получавших предложенную схему лечения ОМП, синдром дыхательных расстройств плода встречается реже в 3,4 раза, перинатальное поражение ЦНС – в 1,3 раза и реализация внутриутробной инфекции – в 3,5 раза ($p < 0,05$). Количество детей, нуждающихся в интенсивной терапии, уменьшилось в 2,2 раза, и они в 1,5 раза чаще выписывались домой в удовлетворительном состоянии.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Всем беременным при постановке на учет необходимо проводить УЗИ почек для раннего выявления обструкции МВП или факторов, предрасполагающих к ней. При подтверждении диагноза обструкции МВП и/или обструктивного пиелонефрита целесообразно выполнять доплерографию выброса мочи с цветным дуплексным картированием после фармакосонаграфической пробы для определения степени обструкции.

2. Пациенток с частичной обструкцией МВП следует отнести в группу среднего риска, а с полной обструкцией – в группу высокого риска по развитию перинатальных осложнений (угроза преждевременных родов, нарушение маточно-плацентарного кровотока, дистресс плода).

3. Преимущественным методом дренирования МВП является чрескожная пункционная нефростомия, что обусловлено возможностью управления почечным дренажем, простотой контроля и ухода за ним, наличием возможности оказания высокоспециализированной помощи беременным, отсутствием проблем, связанных с установкой JJ-стента.

4. При наличии признаков активного воспалительного процесса в общем анализе крови, появлении признаков почечной недостаточности, снижении компенсаторно-приспособительных возможностей плода по данным доплерографии и КТГ рекомендуется в качестве дополнительной схемы лечения назначать внутривенные инфузии озонированного 0,9 % раствора NaCl с концентрацией озона 0,4–0,6 мг/л, продолжительность озонирования – 10 минут, скорость введения – 60 кап./мин., процедуры повторяют ежедневно или через день (в зависимости от реакции пациентки), курс озонотерапии – 5–7 сеансов.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Проблема профилактики акушерских и перинатальных осложнений у женщин с ОМП во время беременности и в родах остается актуальной, поскольку они приводят к увеличению частоты преждевременных родов, дистресса плода и рождению недоношенных и больных детей. Проведенные нами исследования позволили решить задачу оказания помощи беременным с уже имеющейся ОМП. Однако, вопрос профилактики обструкции и предотвращения образования камней в МВП у женщин репродуктивного возраста, планирующих беременность, остается открытым. Не до конца изучена взаимосвязь между образованием камней в МВП и кальцификатов в плаценте, а также роль инфекции в этом патологическом процессе.

Таким образом, дальнейшие исследования в данном направлении представляются очень перспективными.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АД – артериальное давление

АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время

ВМП – верхние мочевыводящие пути

ГП – гестационная пара

ДИ – доверительный интервал

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

ДоКТМО – ДОНЕЦКОЕ КЛИНИКО-ТЕРРИТОРИАЛЬНОЕ
МЕДИЦИНСКОЕ ОБЪЕДИНЕНИЕ

ДРЦОМД – ДОНЕЦКИЙ РЕСПУБЛИКАНСКИЙ ЦЕНТР ОХРАНЫ
МАТЕРИНСТВА И ДЕТСТВА

ЗППП – заболевания, передающиеся половым путем

ИП – пульсационный индекс

ИР – индекс резистентности

ИРПТ – ишемия/реперфузия почечной ткани

КЛТ – контактная литотрипсия

КОЕ – колониеобразующая единица

КТГ – кардиотокография

МВП – мочевыводящие пути

МКБ – мочекаменная болезнь

МПК – маточно-плацентарный кровоток

НМЦ – нарушения менструального цикла

ОМП – обструкция мочевыводящих путей

ОП – обструктивный пиелонефрит

ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекция

ОТ – озонотерапия

ПТИ – протромбиновый индекс

РИРГ – радиоизотопная ренография

РНК – рибонуклеиновая кислота

РФП – радиофармпрепарат

СДО – систолодиастолическое отношение

СДР – синдром дыхательных расстройств

СЗРП – синдром задержки развития плода

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

ССВО – синдром системного воспалительного ответа

УЗИ – ультразвуковое исследование

ФПК – фетоплацентарный кровоток

ФПН – фетоплацентарная недостаточность

ФСП – фармакосонаграфическая проба

ЦДК – цветное дуплексное картирование

ЧЛС – чашечно-лоханочная система

ЧПНС – чрескожная пункционная нефростомия

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЭУВЛ – экстракорпоральная ударно-волновая литотрипсия

CD3+ – Т-клетки общие

CD4+ – Т-хелперы

CD8+ – Т-супрессоры

CD16+ – NK-клетки

CD22+ – В-лимфоциты

Ch – Шарьер

Ig – иммуноглобулины

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Акушерство [Текст]: учебное пособие / В. К. Чайка [и др.]; под ред. В. К. Чайки. – Харьков: изд-во НТМТ, 2015 – 606 с.
2. Акушерство [Текст]: национальное руководство/ Э.К. Айламазян [и др.]. – М.: ГЭОТАР – Медиа, 2009. – 1218 с.
3. Акушерство [Текст]: учебное пособие / В. К. Чайка [и др.]; под ред. В. К. Чайки. – Харьков: изд-во НТМТ, 2016 – 650 с.
4. Захарова, Е. В. Нефрологические аспекты беременности (диагностика, тактика, прогноз) [Текст] / Е. В. Захарова // Гинекология. – 2016. – Т. 10, № 6. – С. 4-12
5. Урология [Текст] / под ред. Ю. Г. Аляева. – Москва: Медицинское информационное агентство, 2005. – 640с.
6. Нагорная, В. Ф. Болезни органов мочевыводящей системы у беременных: акушерская и терапевтическая тактика [Текст] / В. Ф. Нагорная // Репродуктивная эндокринология. – 2013. – № 2(10). – С. 30-42
7. Никонов, А. П. Инфекции мочевыводящих путей и беременность [Текст] / А. П. Никонов // Гинекология. – 2007. – № 9 (1). – С. 44-47.
8. Пытель, Ю. А. О патогенезе пиелонефрита у беременных и в послеродовом периоде [Текст] / Ю. А. Пытель, И. И. Золотарев, В. А. Григорян // Урология и нефрология. – 1981. – № 4. – С. 47-54.
9. Abbaszadeh, S. Re: maternal urinary tract infection as a risk factor for neonatal urinary tract infection [Text] / S. Abbaszadeh, F. Beiraghdar // Iran J Kidney Dis. – 2012. – Vol. 6, N 5. – P. 392-393.
10. Drekonja, D. M. Urinary tract infections / D. M. Drekonja, J. R. Johnson // Prim. Care. – 2008. – Vol. 35, N 2. – P. 345-367.
11. Долгошапка, О. Н. Гнойно-воспалительные заболевания в акушерстве (патогенез, клиника, система лечебных и профилактических мероприятий) [Текст]: дис. ...доктора мед.наук: спец. 14.01.01 «Акушерство и гинекология» / Долгошапка Ольга Николаевна. – Донецк, 2006. – 385 с.

12. Демина, Т. Н. Инфекции мочевыделительной системы при беременности. Инфекции в акушерстве и гинекологии [Текст] / под ред. проф. Чайки В.К. – Донецк: ООО «Альматео», 2006. – 640 с.
13. Акушерство [Текст]: учебное пособие / В. К.Чайка [и др.]; под ред. В. К. Чайки. – Харьков: изд-во НТМТ, 2016 – 650 с.
14. Руководство по урологии. В 3 т. [Текст] / под ред. Н. А. Лопаткина. – Москва: Медицина, 1998. – Т. 2. – 768 с.
15. Чайка, В. К. Заболевания мочевыделительной системы у беременных [Текст] / В. К. Чайка, О. Н. Долгошапка, Т. Н. Демина // Основы репродуктивной медицины: практическое руководство. – Донецк, 2011. – С. 75-82.
16. Чермных, С. В. Акушерские осложнения, которые сопровождаются синдромом эндогенной интоксикации (диагностика, клиника, патогенез, эфферентная терапия) [Текст]: дис. ...доктора мед. наук: спец. 14.01.01 «Акушерство и гинекология / Чермных Светлана Владимировна. – Донецк, 2012. – 385 с.
17. Талалаенко, Ю. А. Перинатальные осложнения у беременных с пиелонефритом (диагностика, патогенез, лечение, профилактика, прогнозирование) [Текст]: дис. ...доктора медицинских наук: спец. 14.01.01 «Акушерство и гинекология» / Талалаенко Юлия Александровна. – Донецк, 2007. – 385 с.
18. Игнатенко, Г. А. Системный воспалительный ответ матери и плода при пиелонефрите у беременных [Текст] / Г. А. Игнатенко, Ю. А. Талалаенко, А. С. Прилуцкий // Университетская клиника. – 2018. – № 3 (28). – С. 18–25.
19. Курбаналиев, Х. Р. Пиелонефрит беременных. Современный взгляд на проблемы урогинекологов (обзор литературы) [Текст] / Х. Р. Курбаналиев, Г. С. Чернецова // Вестник КРСУ. – 2017. – Т. 17, № 2. – С. 33–36.
20. Glaser, A. P. Urinary Tract Infection and Bacteriuria in Pregnancy [Text] / A. P. Glaser, A. J. Schaeffer // Urol. Clin. North. Am. – 2015. – Vol. 42, N 4. – P. 547–560.

21. Guidelines on Urological Infections [Text] / M. Grabe [et al.]. – Geneva: European Association of Urology, 2015. – 86 p.
22. Interventions for preventing recurrent urinary tract infection during pregnancy [Text] / C. Schneeberger [et al.] // Cochrane Database Syst. Rev. – 2015. – Vol. 26, № 7. – CD009279. doi: 10.1002/14651858.
23. Pyelonephritis in Pregnancy: Prediction of Prolonged Hospitalization and Maternal Morbidity using Prognostic Scoring Systems [Text] / A. M. Valent [et al.] // Am. J. Perinatal. – 2017. – Vol. 34, № 12. – P. 1212-1218.
24. Vazquez, J. C. Treatments for symptomatic urinary tract infections during pregnancy [Text] / J. C. Vazquez, E. Abalos // Cochrane Database Syst Rev. – 2011. – N 1. – CD002256. doi: 10.1002/14651858.
25. Duration of treatment for asymptomatic bacteriuria during pregnancy [Text] / M. Widmer [et al.] // Cochrane Database Syst Rev. – 2015. – N 11. – CD000491. doi: 10.1002/14651858.
26. Тондїй, Л. Д. Основні принципи та методи озонотерапії в медицині [Текст]: навчальний посібник / Л. Д. Тондїй, В. В. Ганічев, Ю. І. Козін. – Харків, 2001. – 116 с.
27. Гречканев, Г.О. Технологии озонотерапии в акушерстве и гинекологии: монография [Текст] / Г.О. Гречканев. – Н.Новгород: Издательство Нижегородской государственной медицинской академии, 2016. – 384 с.
28. Management of symptomatic ureteral calculi during pregnancy: experience of 23 cases [Text] / M. S. Abdel-Kader [et al.] // Urol. Ann. – 2013. – Vol. 5, № 4. – P. 241–244.
29. Орджоникидзе, Н. В. Профилактика и лечение осложнений у беременных и родильниц с заболеваниями мочевыводящих путей [Текст]/ Н. В. Орджоникидзе, А. И. Емельянова, С. Б. Петрова//Акушерство и гинекология. – 2009. – № 6. – С. 41-43
30. Талалаенко, Ю.А. Комплексная программа снижения рисков перинатальных осложнений у беременных с пиелонефритом [Текст] / Ю.А. Талалаенко // Университетская клиника. – 2019. – №2 (31). – С. 26-33

31. EUROCAT. Special report: The status of health in the European Union [Text] / edit.: Helen Dolk, Maria Loane. – Newtownabbey, 2008. – 34 p.
32. Анализ урологической заболеваемости в Российской Федерации в 2002-2009 годах по данным официальной статистики [Текст] / О. И. Аполихин [и др.] // Экспериментальная и клиническая урология. – 2011. – № 1. – С. 4-10.
33. Козина, О. В. Мочекаменная болезнь и беременность [Текст] / О. В. Козина, М. М. Шехтман // Гинекология. – 2013. – № 4 (8). – С. 19-22
34. Шехтман, М. М. Руководство по экстрагенитальной патологии у беременных [Текст] / М. М. Шехтман. – Изд. 5-е, перераб. и доп. – Москва: Триада-Х, 2011. – 892 с.
35. Веропотвелян, П. Н. Беременность и мочекаменная болезнь [Текст] / П. Н. Веропотвелян, И. В. Гужевская, Н. П. Веропотвелян // Медицинские аспекты здоровья женщины. – 2014. – № 1 (75). – С. 39-47
36. Мочекаменная болезнь и беременность [Текст] / И. Г. Никольская [и др.] // Рос. вестник акушера-гинеколога. – 2012. – № 1. – С. 82-86.
37. Шрайер, Р. В. Руководство по нефрологии [Текст] / под ред. Н. А. Мухина; пер. с англ. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 547 с.
38. Агабабов, Р. М. Профілактика та лікування плацентарної дисфункції у вагітних з інфекцією нижнього відділу сечовивідних шляхів [Текст]: дис. ...канд. мед. наук: спец. 14.01.01 «Акушерство та гінекологія» / Агабабов Ростислав Матвійович; Нац. мед. акад. післядипломної освіти ім. П. Л. Шупика – Київ, 2017. – 177 с.
39. Лопаткин, Н. А. Урология [Текст]: национальное руководство / под ред. Н. А. Лопаткина. – Москва: ГЭОТАР-МЕДиа, 2012. – 608 с.
40. Барковский, Б. Е. Оптимизация методов восстановления уродинамики в комплексной терапии гестационного пиелонефрита и профилактике его отдаленных осложнений [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук: спец. 14.01.06 «Урология» / Барковский Борис Евгеньевич; Институт урологии АМН Украины. – Киев, 2005. – 20 с.

41. Тактика ведения беременности при обструктивном пиелонефрите [Текст] / И. Г. Никольская [и др.] // Рос. вестник акушера-гинеколога. – 2016. – № 3. – С. 73-78.
42. Коцарь, А. Г. Методология и алгоритмизация методов экстренного дренирования чашечно-лоханочной системы почки при мочекаменной болезни [Текст] / А. Г. Коцарь, С. И. Криковцов // Фундаментальные исследования. – 2013. – № 5-1. – С. 92-95.
43. Коцарь, А. Г. Автоматизированная система поддержки принятия решений врача-уролога по прогнозированию и профилактике мочекаменной болезни [Text] / А. Г. Коцарь, С. П. Серегин, Л. В. Стародубцева [и др.]. – Курск: Изд-во Курск. гос. с.-х. академии, 2011.– 86 с.
44. Урология [Текст]: клинические рекомендации / под ред. Н. А. Лопаткина. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 368 с.
45. Knoll T. Epidemiology, Pathogenesis, and Pathophysiology of Urolithiasis [Text] / T. Knoll // Eur. Urol. Suppl. – 2010. – Vol. 9. – P. 802-806.
46. Surgical management of stones: American Urological Association/ Endourological Society guideline [Text] / D. Assimos [et al.] / PART II. J Urol 2016. – Vol. 196. – P. 1161–1169.
47. Руководство по клинической урологии [Текст] / под ред. Ф. М. Ханно, С. Б. Малковича, А. Дж. Вейна; пер. с англ. – 3-е изд. – Москва: ООО «Медицинское информационное агентство», 2006 – 544 с.
48. Bushinsky, D. A. Nephrolithiasis [Text] / D. A. Bushinsky // J. Am.Soc. Nephrol. – 2008. – Vol. 9. – P. 917-924.
49. Guidelines on Urolithiasis [Text] / H. G. Tiselius [et al.] // Eur. Urol. – 2001. –Vol. 40, N 4. – P. 362-371.
50. Valovska, Marie-Therese I. Contemporary best practice urolithiasis in pregnancy [Text] / M-T. I. Valovska, Vernon M. Pais, Jr. // Ther. Adv. Urol. – 2018. – Apr; Vol. 10, N 4. – P. 127–138.
51. Dretler, S. P. The physiologic approach to the medical management of stone disease [Text] / S. P. Dretler // Urol. Clin. North Amer. – 2008. – Vol. 25. – P. 613-623.

52. Lingeman, J. E. Lithotripsy and surgery [Text] / J. E. Lingeman // Semin. Nephrol. –2006. – Vol. 16. – P. 487-498.
53. Monk R.D. Kidney stones: Clinical approach to adults [Text] / R. D. Monk // Semin. Nephrol. – 2006. – Vol. 16. – P. 375-388.
54. Saklayen, M. G. Medical management of nephrolithiasis [Text] / M. G. Saklayen // Med. Clin. North. Amer. – 2007. – Vol. 81. – P. 785.
55. Ureteral Stones Clinical Guidelines Panel Summary report on the management of ureteral calculi [Text] / J. W. Segura [et al.] // Semin. Nephrol. – 2007. – Vol. 158. – P. 1915.
56. Wang, L. P. Treatment options in strutive stones [Text] / L. P. Wang, H. Y. Wong, D. P. Griffith // Urol. Clin. North. Amer. – 2007. – 24: – 149-171.
57. Wolf, S. Percutaneous nephrostolithotomy: What is its role in 2007? [Text] / S. Wolf, R. V. Clayman // Urol. Clin. North. Amer. – 2007. – Vol. 24. – P. 43-57.
58. Черешнева, Є. В. Морфологія адаптативних і компенсаторних реакцій нирок після обструкції сечоводу при різній реактивності організму [Текст]: автореф. дис.... канд. мед. наук: спец. 14.03.09 «Гістологія, цитологія, ембріологія» / Черешнева Єлизавета Василівна; Кримський мед. ун-т – Сімферополь, 2011. – 21 с.
59. Сидорова, И. С. Прогнозирование исходов беременности и родов при остром гестационном пиелонефрите [Текст] / И. С. Сидорова, А. П. Кирющенков, А. О. Варганова // Акушерство и гинекология. – 2010. – № 4 – С. 37-40
60. Акушерство [Текст]: национальное руководство / под ред. Э. К. Айламазяна, В. И. Кулакова, В. Е. Радзинского, Г. М. Савельевой. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 1200 с.
61. Аляев, Ю. Г. Современные технологии для выбора метода лечения некоторых урологических заболеваний [Текст] / Ю. Г. Аляев, Н. Д. Ахвледиани // Применение новейших технологий в диагностике урологических заболеваний. – Москва: ООО «Фирма Стром», 2005. – С. 7–18.

62. Аляев, Ю. Г. Мочекаменная болезнь. Актуальные вопросы диагностики и выбора метода лечения [Текст] / Ю. Г. Аляев, В. И. Руденко, М. С. Газимиев. – Москва, 2006. – 235 с.

63. Gaucher, O. Evaluation of spiral computed tomography in the demonstration of kidney stones. Ex vivo study [Text] / O. Gaucher, J. Hubert, A. Blum // Prog. Urol. – 1998. – Vol. 8, № 6. – P. 347-351.

64. Negru I. Renal colic in pregnancy [Text] / I. Negru, C. Pricop, G. Costăchescu // Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat. Iasi. – 2010. – Vol. 114, № 2. – P. 439–444

65. Kavoussi, L. R. Percutaneous management of urolithiasis during pregnancy [Text] / L. R. Kavoussi, D. M. Albala, J. W. Basler // J. Urol. – 1992. – Vol. 148, № 3 (Pt. 2). – P. 1069–1071.

66. Semins, Michelle J. Management of urolithiasis during pregnancy [Text] / Michelle J. Semins, Brian R. Matlaga // International Journal of Women's Health. – 2013. – N 5. – P. 600-605

67. Гогоуленко, О. В. Черезшкірна пункційна нефростомія як перший етап лікування обструкції верхніх сечових шляхів [Текст]: автореф. дис.... канд. мед. наук: спец. 14.01.06 «Урологія» / Гогоуленко Олег Васильович; Ін-т урології – Київ, 2005. – 18 с.

68. Gallego, D. Double J catheter migrated to the bladder and encrusted. Case report and bibliographic review [Text] / D. Gallego, J. Beltrán Persiva, M. Pérez Mestre // Arch. Esp. Urol. – 2012. – Vol. 65, № 2. – P. 251–255.

69. Дорончук, Д. Н. Выбор метода дренирования верхних мочевых путей при мочекаменной болезни [Текст] / Д. Н. Дорончук, М. Ф. Трапезникова, В. В. Дутов // Урология. – 2010. – № 3. – С. 7–10.

70. Дорончук, Д. Н. Оценка качества жизни больных мочекаменной болезнью в зависимости от метода дренирования верхних мочевыводящих путей [Текст] / Д. Н. Дорончук, М. Ф. Трапезникова, В. В. Дутов // Урология. – 2010. – № 2. – С. 14–17.

71. Осложнения стентирования верхних мочевыводящих путей [Текст] / С. В. Шкодкин [и др.] // Урология. – 2015. – № 1. – С. 94–98.
72. Ureteral stent encrustation, incrustation and coloring: morbidity related to indwelling times [Text] / T. Kawahara [et al.] // J. Endourol. – 2012. – Vol. 26, № 2. – P. 178–182
73. The efficacy and safety of ureteroscopy for ureteral calculi in pregnancy: our experience in 32 patients [Text] / Y. Bozkurt [et al.] // Urol. Res. – 2012. – Vol. 40, № 5. – P. 531–535.
74. Low, R. K. Influence of diet on urinary stone disease [Text] / R. K. Low, M. L. Stoller // Urol. Clin. North Amer. – 2007. – Vol. 24. – P. 135-148.
75. Parivar, F. Influence of diet on urinary stone disease [Text] / F. Parivar, R. K. Low, M. L. Stoller // J. Urol. – 2006. – Vol. 155. – P. 432.
76. Rabani, S. M. Combined percutaneous and transurethral lithotripsy for forgotten ureteral stents with giant encrustation [Text] / S. M. Rabani // Nephrourol. Mon. – 2014. – Vol. 4. № 4. – P. 633–635.
77. Толордава, Э. Р. Микрофлора почечных камней при мочекаменной болезни и поиск средств борьбы с биопленками уропатогенных бактерий [Текст] / Э. Р. Толордава, И. Г. Тиганова, Н. В. Алексеева // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2012. – № 4. – С. 56–62.
78. Роль инфицирования верхних мочевых путей у больных с длительным дренированием мочеточниковыми стентами [Текст] / А. К. Чепуров [и др.] // Андрология и генитальная хирургия. – 2009. – № 2 (Материалы международного конгресса по андрологии, 28–31 мая 2009 г.). – С. 173.
79. Evaluation of a novel gel-based ureteral stent with biofilm-resistant characteristics [Text] / B. M. Rosman [et al.] // Int. Urol. Nephrol. – 2014. – Vol. 46, № 6. – P. 1053–1058.
80. Effect of uropathogens on in vitro encrustation of polyurethane double J ureteral stents [Text] / N. Venkatesan [et al.] // Urol. Res. – 2011. – Vol. 39, № 1. – P. 29–37.

81. Biofilms on indwelling urologic devices: microbes and antimicrobial management prospect [Text] / S. Chatterjee [et al.] // Ann. Med. Health Sci. Res. – 2014. – Vol. 4, № 1. – P. 100–104.

82. Оценка опыта применения комбинированного растительного лекарственного препарата у беременных (многоцентровое ретроспективное наблюдательное исследование) [Текст]: информационное письмо / В. Н. Серов [и др.]. – Москва: Российское общество акушеров-гинекологов, 2012. – 8 с.

83. Давыдовский, И. В. Общая патология человека [Текст] / И. В. Давыдовский. – 2-е изд. – Москва: Медицина, 2007. – 611 с.

84. Струков, А. И. Патологическая анатомия [Текст]: учебник / А. И. Струков, В.В. Серов; под ред. В. С. Паукова. – 6 изд., перераб. и доп. – Москва: ГЭОТАР- Медиа, 2015. – 880 с.

85. Влияние длительного дренирования верхних мочевых путей мочеточниковыми стентами на функциональные способности почки [Текст] / А. К. Чепуров [и др.] // Андрология и генитальная хирургия. – 2009. – № 2 (Материалы международного конгресса по андрологии, 28–31 мая 2009 г.). – С. 172.

86. Obstetric complications of ureteroscopy during pregnancy [Text] / E. V. Johnson [et al.] // J. Urol. – 2012. – Vol. 188, № 1. – P. 151–154.

87. Ретроградная контактная электроимпульсная литотрипсия [Текст] / А. В. Гудков [и др.] // Экспериментальная и клиническая урология. – 2011. – № 4. – С. 49-53.

88. Хирургическое лечение мочекаменной болезни у беременных [Текст] / В. В. Базаев [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2015. – Т. 15, № 6. – С. 88–91.

89. Ureteroscopy and holmium laser lithotripsy: is this procedure safe in pregnant women with ureteral stones at different locations? [Text] / S. Adanur [et al.] // Arch. Ital. Urol. Androl. – 2014. – Vol. 86, № 2. – P. 86–89.

90. Авдошин, В. П. Мочекаменная болезнь [Текст] / В. П. Авдошин, М. И. Андрюхин, Е. В. Ольшанская // Лечащий врач. – 2008. – № 1. – С. 42–45.

91. Трапезникова, М. Ф. Качество жизни пациентов с мочекаменной болезнью: стент или нефростома [Текст] / М. Ф. Трапезникова, Д. Н. Дорончук, В. В. Дутов // Вестник Межнародного центра исследования качества жизни. – 2010. – № 15-16. – С. 63-73.

92. Дифференцированный выбор метода эндоурологического дренирования мочевых путей у беременных при пиелонефрите [Текст] / С. В. Рыжков [и др.] // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2011. – № 5. – С. 148-149.

93. The safety of quinolones—a meta-analysis of pregnancy outcomes [Text] / B. Bar-Oz [et al.] // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reproduct. Biol. – 2009. – Vol. 143, N 2. – P. 75–78

94. Применение медицинского озона в клинике акушерства и гинекологии [Текст] / А. М. Абубакирова [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2002. – № 1. – С. 54-57

95. Русова, М. Р. Применение озона в акушерстве и гинекологии [Текст] / М. Р. Русова // Акушерство и гинекология. – 2003. – № 4. – С. 4-7.

96. Muzaffer, Oztosun, Emin Ozgur Akgul. The Effects of Medical Ozone Therapy on Renal Ischemia [Text] / Oztosun Muzaffer, Emin Ozgur Akgul // Reperfusion Injury, Renal Failure. – 2012. – Vol. 34, N 7. – P. 921-925.

97. Bahadir, Caliscan. Ozone therapy prevents renal inflammation and fibrosis in a rat model of acute pyelonephritis [Text] / Caliscan Bahadir, Ahmet Guven // Scandinavian Journal of Clinical & Laboratory Investigation. – 2011. – Vol. 71. – P. 473–480.

98. Uğuz, Sami. Medical ozone therapy reduces shock wave therapy-induced renal injury [Text] / Sami Uğuz, Zafer Demirer // Renal Failure. – 2016. – Vol. 38, N 6. – P. 974-981. DOI: 10.3109/0886022X.2016.1172941

99. Bocci, V. A. Scientific and medical aspects of ozone therapy [Text] / V. A. Bocci // State of the art. Arch Med Res. – 2006. – Vol. 37. – P. 425–435.

100. Bocci, V. A. Current Medical Diagnosis and treatment [Text] / V. A. Bocci; edited by M. A. Papadakis [et al.]. – 53rd ed. – N.Y., 2014. – 1840 p.-

101. Лоран, О. Б. Алгоритм диагностики и лечения инфекций мочевых путей у беременных [Текст]: пособие для врачей / О. Б. Лоран. – Москва: МИА, 2010. – 32 с.

102. Казмирчук, В. Е. Клиническая иммунология и аллергология [Текст] / В. Е. Казмирчук, Л. В. Ковальчук, Д. В. Мальцев. —Киев: Феникс, 2009-524 с.

103. Рафальский, В. В. Инфекции мочевыводящих путей у беременных: антибиотикорезистентность, анализ практики выбора антибактериальной терапии в России [Текст] / В. В. Рафальский // Эффективная фармакотерапия в акушерстве и гинекологии. – 2006. – № 4. – С. 20–24.

104. Colonization rate, serotypes, and distributions of macrolide-lincosamide-streptogramin B resistant types of group B streptococci in pregnant women [Text] / Y. Uh [et al.] // Korean J Clin Microbiol. – 2009. – Vol.12. – P.174–179

105. Страчунский, Л. С. Современная антимикробная химиотерапия [Текст]: руководство для врачей / Л. С. Страчунский. – Москва: Боргес, 2002. – 436 с.

106. Беременность и роды. Кохрановское руководство [Текст] / под ред. Г. Т. Сухих. – Москва: Логосфера, 2010. – 410 с.

107. Мерц, Э. Ультразвуковая диагностика в акушерстве и гинекологии. Т.1. Акушерство [Текст] / Э. Мерц; перевод с английского под общей редакцией проф. А. И. Гуса. – Москва: МЕДпресс-информ, 2011. – 720 с.

108. Эхографические маркёры внутриутробной инфекции [Текст] / Л. А. Никулин [и др.] // Фундаментальные исследования. – 2008. – № 7. – С. 34 – 44.

109. Абдуллаев, Р. Я. Допплерография маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровотока при плацентарной недостаточности [Текст] / Р. Я. Абдуллаев, О. В. Грищенко, В. В. Бобрицкая // Вестник Харьковского национального университета им. В.Н. Каразина. Серия «Медицина». — 2006. – № 12. – С. 28–33.

110. Маркін, Л. Б. Біофізичний моніторинг плода [Текст] / Л. Б. Маркін, Б. М. Венцківський, К. В. Воронін. — Львів: Світ, 1993. — 68 с.

111. Врожденные пороки развития. Пренатальная диагностика и тактика [Текст] / под ред. Б. М. Петриковского, М. В. Медведева, Е. В. Юдиной. — Москва: РАВУЗДПГ, Реальное время, 1999. — 325 с.

112. Пат. 2308230 Российская Федерация, МПК А61В 8/00. Способ диагностики хронических нарушений уродинамики верхних мочевых путей у беременных [Текст] / Почерникова М.Н., Стрельников А.И., Почерников Д.Г., Дубисская Л.А. – 2006.01; заявл. 10.01.2006; опубл. 20.10.2007.

113. Основы компьютерной биостатистики: анализ информации в биологии, медицине и фармации статистическим пакетом MedStat [Текст] / Ю. Е. Лях [и др.]. — Донецк: Папакица Е.К., 2006. — 211 с.

114. Министерство здравоохранения ДНР Приказ № 837 от 08.05.2019. Об утверждении унифицированного клинического протокола медицинской помощи «Ведение беременности и родов у женщин, страдающих инфекционно-воспалительными заболеваниями почек и мочевыводящих путей [Текст]. — Донецк, 2019. — 63 с.

115. Иутинский, Э. М. Влияние озонотерапии как компонента комплексного лечения фетоплацентарной недостаточности на течение и исход беременности, развитие плода [Текст]: дис. ...канд. мед. наук: спец. 14.01.01 Акушерство и гинекология / Иутинский Эдуард Михайлович. — Пермь, 2009. — 153 с.

116. Тиктинский, О. Л. Мочекаменная болезнь [Текст] / О. Л. Тиктинский, В. П. Александров. — Санкт-Петербург: Питер, 2006. — 384 с.