

ХАРАКТЕРИСТИКА НЕКОТОРЫХ ПРЕДИКТОРОВ НЕВЫНАШИВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ

Н. Х. Рузиева

Ташкентский педиатрический медицинский институт, Ташкент, Узбекистан

Ключевые слова: преждевременные роды, микробиота влагалища, липополисахариды, эндотоксиновая агрессия.

Таянч сўзлар: барвакт туғруқ, кин микробиози, липополисахаридлар, эндотоксин тажовузи.

Keywords: preterm labor, vaginal microbiota, lipopolysaccharides, endotoxin aggression.

Цель исследования: определение возможной роли эндотоксиновой агрессии в патогенезе преждевременных родов.

Материалы и методы: обследованы 48 беременных женщин с отягощенным анамнезом (аборты, преждевременные роды), а также 20 беременных с физиологическим течением. Проведены исследования на дисбиоз влагалища и кишечника, определение концентрации липополисахаридов (LPS), концентрации неоптерина, концентрации диаминооксидазы, изучен цитокиновый статус, исследование гистамина, оценка содержания фактора некротической опухоли TNF- α .

Результат: анализ исследований определил влияние степени дисбиоза кишечника и влагалища на уровень липополисахаридов (LPS). У беременных с риском развития преждевременных родов происходит увеличение содержания в сыворотке крови TNF- α в 2 раза, IL-1- бета в 3 раза и IL-8 в 5,4 раза по сравнению с физиологической беременностью. Средний уровень LPS, оказался достоверно выше, чем у беременных с физиологическим течением беременности.

Заключение: проведенное исследование показало, что бактериальная эндогенная интоксикация из кишечника и вагинального секрета сопровождается выраженной эндотоксией и снижением показателей специфического иммунного ответа у беременных с риском развития преждевременных родов, по сравнению с физиологическим течением беременности.

АЙРИМ ПРЕДИКТОРЛАРНИНГ ҲОМИЛА ТУҒИЛИШИДАГИ ХУСУСИЯТЛАРИ

Н. Х. Рузиева

Тошкент педиатрия тиббиёт институти, Тошкент, Ўзбекистон

Тадқиқотнинг мақсади: эндотоксин тажовузидинг барвакт туғруқ патогенезида мумкин бўлган ролини аниқлаш.

Материаллар ва усуллар: 48та ҳомиладор аёл асоратланган анамнезли (аборт эрта туғруқ) ва физиологик кечаётган ҳомиладорлик билан 20та аёлни текширдик. Қин ва ичакларнинг дисбиози бўйича тадқиқотлар, липополисахаридларнинг концентрациясини аниқлаш (ЛПС), неоптерин концентрациясини, диаминооксидаза концентрациясини ўрганиб, цитокин ҳолати, гистаминнинг ўрганилиши, ўсимта некрози фактори TNF- α ни баҳолалиши.

Натижа тадқиқотлар таҳлили ичаклар ва қин дисбиоз даражасини липополисахаридлар (ЛПС) даражасидаги таъсирини аниқладик. Эрта туғиш хавфи бўлган ҳомиладорлик билан таққосланганда TNF- α - 2 марта, IL-1 β 3 марта ва IL-8дан 5,4 марта кўпаяди. ЛПСнинг ўртача даражаси физиологик ҳомиладорлик билан аёлларга қараганда анча юқори эди.

CHARACTERISTICS OF SOME PREDICTORS OF NONCARRYING PREGNANCY

N. Kh. Ruzieva

Tashkent pediatric medical institute, Tashkent, Uzbekistan

Objective: to determine the possible role of endotoxin aggression in the pathogenesis of preterm labor.

Materials and methods: we examined 48 pregnant women with a history of complications (abortion, premature birth), as well as 20 pregnant women with a physiological course. Studies on dysbiosis of the vagina and intestines, determination of the concentration of lipopolysaccharides (LPS), the concentration of neopterin concentration, the concentration of diamine oxidase were studied, the cytokine status, the study of histamine, the assessment of the necrotic tumor factor FNO - α were studied.

Result: analysis of studies determined the effect of the degree of intestinal and vaginal dysbiosis on the level of lipopolysaccharides (LPS). Pregnant women with the risk of premature birth have an increase in serum TNF- α 2 times, IL-1 β 3 times and IL-8 5.4 times in comparison with the physiological pregnancy. the average level of LPS was significantly higher than in pregnant women with physiological pregnancy.

Conclusion: the study showed that bacterial endogenous intoxication from the intestine and vaginal secretion is accompanied by severe endotoxemia and a decrease in the specific immune response in pregnant women at risk of developing preterm birth compared with the physiological course of pregnancy.

Одной из особенностей контингента беременных Узбекистана является нарушение работы желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Чаще всего это наблюдается в весенне-летний период. Частота этих явлений связана с сезонным созреванием ягод, фруктов и овощей. Одним из частых проявлений заболеваний ЖКТ является диарея, метеоризм, запоры – укладывающиеся в картину дисбактериоза кишечника. Анатомически близкая расположенность влагалища обуславливает симультанное поражение этих органов. Очевидным является изучить возможность влияния дисбиоза кишечника и родовых путей в развитии невынашивания беременности.

Преждевременные роды (ПР) являются одной из ведущих проблем современного акушерства, так как они в большей мере определяют уровень перинатальной заболеваемости и смертности. Проблема невынашивания актуальна в связи с неблагоприятными перинатальными исходами, но в то же время патогенез ПР изучен недостаточно. Причины ПР различны, но инициация родовой деятельности главным образом осуществляется посредством различных иммунных механизмов [1, 2, 3].

Во время беременности, под действием гормональных колебаний состав микробиоты влагалища претерпевает изменения. Половые стероиды регулируют баланс микробиоценоза половых путей, а также ряд иммунологических процессов. Во влагалище содержатся различные иммунные клетки, такие как нейтрофилы, макрофаги, Т- и В-лимфоциты, природные клетки-киллеры. Секретция цитокинов, хемокинов и антимикробных белков эпителиальными клетками зависит от концентрации эстрогенов и прогестерона. Эстрадиол ингибирует экспрессию мРНК, кодирующей воспалительные белки интерлейкин-1 α и фактор некроза опухоли, что свидетельствует о том, что воспаление и вызванный им приток иммунных клеток к эпителию подавляются до наступления овуляции [4].

Цель нашего исследования: определение возможной роли эндотоксиновой агрессии в патогенезе преждевременных родов.

Материалы и методы. Обследованы 66 беременных в сроке беременности 28-32 недель. Группу сравнения составили 24 женщины с физиологическим течением беременности в III триместре. Основную группу составили 42 повторнобеременные с отягощенным акушерским анамнезом (аборты и преждевременные роды) с дисбактериозом кишечника, влагалища, и с отягощенным акушерским анамнезом (аборты, преждевременные роды).

Все больные обратились в клинику с жалобами на плохое самочувствие, тянущие боли, дизурические расстройства и наличие выделений из половых путей (бели). Видовой состав микробиоценоза влагалища и цервикального канала больных женщин характеризовался преобладанием доли коккобациллярной флоры и гарднерелл.

Диагноз бактериального вагиноза был установлен на основании клинических и анамнестических данных, и верифицирован по результатам показателей световой микроскопии мазка из заднего свода влагалища и определения реакции вагинального секрета (рН-метрия). Для оценки уровня эндотоксинемии и состояния антиэндотоксинового иммунитета у пациенток основной и контрольной групп до начала лечебных мероприятий проводилось определение в плазме крови концентрации липополисахаридов, антител класса IgG к соге-региону липополисахаридов.

Количественные показатели, полученные в ходе исследований, обработаны методами вариационной статистики. Статистическая обработка полученных данных с использованием пакетов программ "BIO-STAT". Рассчитывалась средняя арифметическая (М) вариационного ряда и ее средняя ошибка, коэффициент различия средних величин по критерию Стьюдента (t), уровень его значимости (P). Различие считалось достоверным при $P < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Анализ результатов исследований показал влияние фактора степени дисбиоза кишечника и влагалища, что средний уровень LPS в 1,5 раза достоверно выше, чем у беременных с физиологическим течением беременности.

В ходе проведенного исследования мы наблюдаем четкую динамику к снижению уровня антител класса IgG к соге-региону ЛПС по мере прогрессирования дисбиотического

процесса в кишечнике и во влагалище.

Клиническое значение проблемы обусловлено повышением риска (до 7,1%) преждевременных родов (ПР) у этих больных, что влияет на частоту акушерской патологии и неонатальной заболеваемости.

При попадании в кровоток физиологических доз липополисахаридов, имеет место так называемая физиологическая системная эндотоксинемия, которая при увеличении её концентрации в кровотоке трансформируется в эндотоксиновую агрессию, характеризующуюся проявлением широкого спектра патогенного действия эндотоксина.

Основополагающим в механизме участия кишечного и вагинального дисбиоза и увеличение количества липополисахаридов в патогенезе синдромов, является способность эндотоксиновой агрессии обуславливать аутоагрессивность полиморфноядерных лейкоцитов и вызывать извращенную реакцию со стороны адаптивного иммунитета. Бактериальный вагиноз - нарушение микроэкологии влагалища, которое характеризуется ростом облигатных или факультативных анаэробных бактерий: *Gardnerella vaginalis*, *Prevotella* spp., *Mobiluncus* spp., *Veillonella* spp., *Bacteroides* spp., *Peptococcus* spp. при возможном участии *Mycoplasma* spp. и *Ureaplasma* spp. Это приводит к угнетению роста и жизнедеятельности влагалищных лактобактерий [5, 6]. Анаэробные бактерии синтезируют ферменты – аминопептидазы, которые расщепляют пептиды до аминокислот, а затем до аминов. У женщин с дисбиозом влагалища высокие концентрации эндотоксина (ЭТ) индуцировали синтез цитокинов с провоспалительным действием (IL-6 и др.) в моноцитах цервикальной слизи.

Многочисленны и разнообразны эффекты липополисахаридов (ЛПС) при патологических состояниях. Избыточное поступление ЛПС в системный кровоток на фоне абсолютной или относительной недостаточности эндотоксин связывающих систем, влечет за собой развитие эндотоксиновой агрессии, которая может быть непосредственной причиной развития самых разнообразных синдромов и заболеваний. Бактериальный вагиноз также сопровождается системной эндотоксинемией, выходящей за рамки физиологической.

Эндотоксиновая агрессия направлена против собственных антигенов, может завершиться синдромом системного воспалительного ответа (SIR) и полиорганной недостаточностью [4].

У беременных с риском преждевременных родов происходит увеличение содержания в сыворотке крови TNF- α в 2 раза, IL-1 β в 3 раза и соответственно IL-8 в 5,4 раза по сравнению с физиологической беременностью. Повышение концентрации провоспалительных цитокинов у беременных с преждевременными родами свидетельствует о том, что у данного контингента беременных воспалительная реакция имеет системные проявления. При этом, IL-1 β стимулирует выход палочкоядерных лейкоцитов из костного мозга, увеличивает образование и освобождение ими коллагеназы, вызывает экспрессию эндотелиально-лейкоцитарных адгезивных молекул (ЭЛАМ) на поверхности эндотелиоцитов и лейкоцитов, способствует краевому стоянию лейкоцитов и стимулирует процесс их эмиграции.

Фактор некроза опухоли TNF- α образуется тканевыми макрофагами, моноцитами и лимфоцитами в зоне острого воспаления, усиливает основные функции лейкоцитов, стимулирует выброс гистамина базофилами и тучными клетками, вызывает активацию фибробластов, гладких миоцитов и эндотелия сосудов в очаге воспаления, индуцирует синтез белков острой фазы воспаления.

Проведенные биохимические исследования показали, что у беременных с риском ПР достоверно возрастает содержание гистамина в крови в 1,6 раз, молекул адгезии sP-селектина в 2 раза, и sVCAM-1 в 1,6 раз, а также концентрация неоптерина в 1,5 раза на фоне снижения уровня ДАО в 2 раза по отношению к данным беременных с физиологическим течением.

При дефиците ДАО-фермента гистамин, поступающий с пищей, не утилизируется, что и приводит к гистаминозу, который клинически проявляется псевдоаллергией. Такие же изменения биохимических показателей в основной группе зарегистрированы по отношению

данных женщин с физиологически протекающей беременностью ($P < 0,05$).

Анализируя данные литературы и собственные исследования, мы рекомендуем учитывать, что помимо общепринятых (цервикометрия с помощью УЗИ, определения фибронектина во влагалище), следующие факторы риска преждевременных родов. Для прогнозирования преждевременных родов, рекомендуется определять или изучать такие предикторы как уровень ДАО и содержание IL-8.

Таким образом, бактериальная эндогенная интоксикация из кишечника и вагинального секрета у беременных с риском ПР сопровождается выраженной эндотоксinemией по сравнению с физиологическим течением беременности, характеризующийся увеличением концентрации липополисахаридов грамотрицательных бактерий и нарастанием титра антител класса IgG к соге-региону ЛПС. Среди изученных иммунологических показателей, наиболее информативным является увеличение содержания провоспалительного цитокина IL-8, а из биохимических показателей патогенетическим маркером может быть определение ДАО. Установлено что, достоверно возрастает содержание в крови гистамина в 2,5 раза, молекул адгезии sP-селектина - в 3 раза, и sVCAM-1- в 2,5 раза и концентрации неоптерина в 2 раза на фоне снижения уровня диаминооксидазы в 3 раза по отношению данных с физиологической беременностью.

При лабораторном обследовании беременных с риском преждевременных родов и с бактериальной интоксикацией из кишечника и вагинального секрета, для объективной оценки тяжести токсического воздействия и дифференциации дисбиотической и воспалительной реакции, дополнительно к общепринятым тестам, рекомендуется определять плазменный уровень липополисахаридов. Под воздействием дисбиоза кишечника и родовых путей, в крови достоверно увеличивается уровень ЛПС, что может снизить уровень дезаминофосфатазы (фермент), которая приведет к достоверному повышению в крови гистамина, вследствие чего вызывающего повышение проницаемости сосудов.

Использованная литература:

1. Борзова Н.Ю., Иваненкова Н.И., Сотникова Н.Ю., Кудряшова А.В., Малышкина А.И. Дифференцировка Т-клеток памяти в популяциях Т-хелперов и цитотоксических Т-лимфоцитов при угрожающем выкидыше // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2015. Том 14, №2. С. 24-8.
2. Борзова Н.Ю., Читава И.Г., Сотникова Н.Ю., Крошкина Н.В. Особенности содержания противовоспалительного цитокина TGF β при угрозе преждевременных родов и влияние на него транскраниальной электростимуляции. В кн.: Сухих Г.Т., Прилепская В.Н., ред. Тезисы Всероссийского конгресса «Амбулаторно-поликлиническая практика – новые горизонты». Иркутск, 2010. С. 51-2.
3. Колобова А.В., Сотникова Н.Ю., Борзова Н.Ю. Особенности инфекционного статуса у женщин с угрозой невынашивания беременности. В кн.: Материалы XII Всероссийского научного форума «Мать и дитя». М.; 2011. С. 92.
4. Wagner R.D., Johnson S.J. Probiotic lactobacillus and estrogen effects on vaginal epithelial gene expression responses to *Candida albicans* // J. Biomed. Sci. 2012. P. 19-58.
5. Рябиченко, Е.В., Л.Г. Веткова, В.М. Бондаренко Молекулярные аспекты повреждающего действия бактериальных липополисахаридов // Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2014. №3. С. 98-105.
6. Рыбина Е.В., Будилова О.В., Савичева А.М. Видовой состав лактобацилл вагинального биотопа беременных женщин // Журнал акушерства и женских болезней. Спецвыпуск: Материалы III Национального конгресса «Дискуссионные вопросы современного акушерства». 28-30 мая 2015 года, СПб., 2015. С. 93-94.