

На правах рукописи

ЛЕБЕДЕВА ОЛЬГА ПЕТРОВНА

**ПРОГНОЗИРОВАНИЕ, РАННЯЯ ДИАГНОСТИКА
И ОБОСНОВАНИЕ ПРОФИЛАКТИКИ
ИНФЕКЦИОННО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ
ГЕСТАЦИОННОГО ПРОЦЕССА**

14.01.01- акушерство и гинекология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Москва

2014

Работа выполнена в Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет».

Научные консультанты:

- заведующий кафедрой акушерства и гинекологии ФГАОУ ВПО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», доктор медицинских наук **С.П. Пахомов**;
- проректор по научной работе и инновациям ГБОУ ВПО «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, заведующий кафедрой микробиологии, иммунологии и вирусологии, профессор **П.В. Калущий**.

Официальные оппоненты:

Кира Евгений Федорович

Заслуженный врач РФ, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой женских болезней и репродуктивного здоровья Института усовершенствования врачей ФГБУ «НМХЦ им. Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения РФ

Селихова Марина Сергеевна

Доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры акушерства и гинекологии ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ

Воропаева Екатерина Евгеньевна

Доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии ГБОУ ВПО «Южноуральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ

Ведущая организация – Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита диссертации состоится «16» декабря 2014 года в ____ часов на заседании Диссертационного Совета Д 212.203.01 при Российском университете дружбы народов (117333, г. Москва, ул. Фотиевой, д. 6).

.С диссертацией можно ознакомиться в Научной библиотеке Российского университета дружбы народов (117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6) и на сайте <http://dissovet.rudn.ru>

Автореферат разослан «____» _____ 2014 года.

Ученый секретарь Диссертационного совета

кандидат медицинских наук М.Г. Лебедева

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования. Охрана материнства и детства, согласно Посланию Президента Федеральному Собранию (2013), в настоящее время является одной из важнейших задач государства. Наиболее приоритетной задачей здравоохранения является снижение уровня материнской смертности, которая остается интегральным критерием оценки качества организации работы родовспомогательных учреждений и системы здравоохранения, а также но и показателем благополучия общества и политических приоритетов (Айламазян Э.К. с соавт., 2010; Радзинский В.Е., 2011).

Несмотря на неуклонное снижение показателя материнской смертности в России неуклонно снижается, до настоящего времени на долю Российской Федерации приходится 40% всей материнской смертности в Европе (Костин И.Н., 2012). Одной из частых причин материнских потерь, несмотря на совершенствование методов диагностики и терапии, остаются инфекционно-воспалительные осложнения в послеродовом и послеабортном периоде, которые занимают четвертое место в ее структуре (Росстат, 2012; Van Dillen J. et al., 2010).

Развитие всех последующих этапов осложнений послеродовой инфекции у родильниц, по современным представлениям, является следствием прогрессирующего метроэндометрита (Краснопольский В.И. с соавт., 2012; Ali O.F. et al., 2011). Акушерский перитонит, инфекционно-токсический шок и сепсис, развившиеся на фоне послеродового эндометрита, являются показанием для экстирпации матки, что делает невозможным дальнейшую реализацию самой женщиной репродуктивной функции, даже в случае, если она не погибает («едва не умершие» пациентки, near-missed women) (Barton J.R., Sibai B.M., 2012).

Инфекционно-воспалительные заболевания часто приводят к развитию бесплодия и невынашивания беременности на всех сроках гестации, что влияет на показатели рождаемости и перинатальной смертности (Тетруашвили Н.К. с соавт., 2012; Kitaya K. et al., 2011).

Развитие воспалительного процесса зависит от трех основных факторов: количества и вирулентности возбудителя, состояния первичного очага и особенностей местной иммунореактивности (Горин В.С. с соавт., 2011). В современных условиях инфекции половых органов характеризуются полимикробной этиологией, присутствием штаммов с поливалентной антибиотикорезистентностью, формированием биопленок, уменьшающих эффективность антибактериальной терапии (Афиногенова А.Г. с соавт., 2011; Hall-Stoodley L. et al., 2009; Wilson J.F. et al., 2009). По мнению ряда авторов, на развитие инфекционно-воспалительных заболеваний оказывают влияние также медико-социальные факторы (Li J. et al., 2012).

Однако пусковым моментом развития собственно инфекционного процесса является реакция макроорганизма, которая делает возможным развитие воспалительного процесса даже при небольшом количестве возбудителя вследствие недостаточного иммунного ответа. В первую очередь это связано с изменением местной иммунореактивности (Yang Z. et al., 2011).

Быстрый иммунный ответ на контакт с инфекционным агентом возможен благодаря системе врожденного иммунитета, представляющего собой наследственно закрепленный механизм защиты от патогенов, обеспечивающий их распознавание и элиминацию уже в первые часы после их вторжения за счет выработки сигналов, обуславливающих формирование специфического иммунного ответа (Young B.C. et al., 2013). Распознавание микроорганизмов эффекторами врожденного иммунитета основано на детекции лигандов, свойственных большой группе микроорганизмов (бактерий, вирусов, грибов, простейших).

Толл-подобные рецепторы (Toll-like receptors, TLR) являются основными сигнальными рецепторами и экспрессируются внутриклеточно и на поверхности нейтрофилов, макрофагов, дендритных, эндотелиальных и эпителиальных клеток, а также на натуральных киллерах (Nasu K. et al., 2010). Связываясь с лигандами патогенных микроорганизмов, TLR индуцируют выброс провоспалительных цитокинов, хемокинов, активируют систему адаптивного иммунитета, запуская и определяя выраженность развития воспаления (Koga K., Mor G., 2010). Описана роль TLR в распознавании инфекций, передаваемых половым путем, патогенезе преждевременных родов, заболеваний новорожденных (Sonnex C., 2010; Ilievsky V. et al., 2010; Amirchaghmaghi E. et al., 2013).

Однако возможности использования уровня экспрессии TLR с целью прогнозирования и ранней диагностики инфекционно-воспалительных осложнений во время беременности и в послеродовом периоде практически не изучались, несмотря на большие перспективы применения данного способа в качестве доклинической диагностики.

В связи с этим отсутствует стратегия своевременной профилактики инфекционно-воспалительных осложнений беременности, основанная на использовании лигандов данных рецепторов. Поэтому разработка и внедрение научно обоснованного комплекса лечебно-профилактических мероприятий может значительно способствовать снижению частоты инфекционно-воспалительных осложнений гестационного процесса и улучшению репродуктивного здоровья женщин. Это и определило необходимость проведения данного исследования.

Цель работы: улучшить репродуктивное здоровье женщин с инфекционно-воспалительными осложнениями во время беременности и в

послеродовом периоде путем совершенствования системы прогнозирования, диагностики и профилактики нарушений местного иммунного ответа.

Задачи исследования.

1. Определить распространенность инфекционно-воспалительных осложнений гестационного процесса среди женщин Белгородской области.
2. Установить социально-биологические факторы риска развития невынашивания беременности инфекционно-воспалительного генеза и послеродового эндометрита.
3. Выявить наиболее значимые этиологические факторы инфекционно-воспалительных осложнений у беременных и родильниц на основании бактериоскопических, бактериологических и молекулярно-биологических методов исследования.
4. Определить значимость экспрессии рецепторов системы врожденного иммунитета в патогенезе невынашивания беременности ранних сроков и послеродового эндометрита.
5. Оценить уровень экспрессии TLR 1-10, индоламин-2,3-диоксигеназы (IDO), циклооксигеназы-2 (COX-2), гидроксипростагландиндегидрогеназы (HPDG), каспазы-3 α (CASP-3 α) при невынашивании беременности ранних сроков инфекционного генеза и предложить диагностический способ для выявления женщин, угрожаемых по невынашиванию беременности, основанный на определении экспрессии мРНК CASP-3 α и COX-2.
6. Изучить особенности экспрессии TLR 1-10 в эпителии цервикального канала на поздних сроках беременности и их роль в патогенезе инфекционно-воспалительных осложнений исходов беременности.
7. Разработать способы индивидуального прогноза и профилактики послеродового эндометрита у беременных с высокой степенью инфекционного риска, основанные на определении интенсивности воспалительного ответа.
8. Оценить эффективность предложенных методов прогнозирования и профилактики послеродового эндометрита.

Научная новизна.

Представления о патогенезе невынашивания беременности инфекционно-воспалительного генеза дополнены новыми знаниями об индукции воспалительного ответа факторами системы врожденного иммунитета. Впервые описано увеличение экспрессии TLR1 и TLR2 (лиганд - липопептиды бактерий), TLR4 (лиганд – липополисахариды грамотрицательных бактерий) и TLR10 (лиганд неизвестен) в эндоцервиксе на ранних сроках беременности и определена его роль в патогенезе невынашивания беременности.

Впервые у человека установлена роль повышения экспрессии TLR3 (лиганд – двухцепочечная вирусная РНК), а также протективная роль экспрессии

TLR6 (лиганд – липопептиды бактерий) в эндометрии в патогенезе самопроизвольных выкидышей. Описан механизм индукции апоптоза в эндометрии, связанный с изменением экспрессии TLR. Показана роль TLR в метаболизме простагландинов, что дополняет имеющиеся представления о патогенезе прерывания беременности на ранних сроках.

Определены границы нормальных величин экспрессии мРНК TLR1-10 и белков их сигнального пути NF- κ B и MyD88 в эпителии шейки матки на сроке беременности 6-10 недель, при доношенной беременности и на 3 сутки послеродового периода, а также в эндометрии на ранних сроках беременности.

Впервые показана прогностическая ценность снижения экспрессии TLR как маркера повышенной бактериальной обсемененности женских половых путей и фактора риска развития инфекционно-воспалительных осложнений у новорожденных.

Дополнены представления о патогенезе послеродового эндометрита. Показано, что при послеродовом эндометрите наблюдается снижение экспрессии TLR3, TLR4, TLR5 (лиганд – флагеллин бактерий), белков их сигнального пути MyD88 и NF- κ B как на поздних сроках беременности, так и в послеродовом периоде. Это позволяет рассматривать их в качестве прогностических факторов развития послеродовых инфекционно-воспалительных заболеваний.

Впервые установлена эффективность применения комплексного препарата, содержащего лактобактерии и эстриол, при интравагинальном применении для профилактики послеродового эндометрита. Описаны новые механизмы влияния лактобактерий на местную иммунореактивность, которые заключаются в стимуляции экспрессии TLR5 и TLR10 в эндоцервиксе.

Практическая значимость.

Разработанные и внедренные способы прогнозирования и профилактики невынашивания беременности ранних сроков и послеродового эндометрита позволяют улучшить исходы беременности и родов у пациенток с воспалительными заболеваниями органов малого таза, что способствует сохранению репродуктивного здоровья женщин.

Предложен способ прогноза самопроизвольных выкидышей на ранних сроках беременности, основанный на определении экспрессии мРНК CASP-3 α и COX-2 в цервикальном канале, эффективность которого составляет 92,1%.

Создан алгоритм ведения пациенток, угрожаемых по развитию инфекционно-воспалительных осложнений в послеродовом периоде, с использованием технологии определения экспрессии TLR, пригодный для применения в условиях стационара. Предложенный способ позволяет повысить эффективность прогнозирования послеродового эндометрита с 24,7% до 67,7% (на 43,03%) по сравнению с использованием только клинических данных. Это способствует снижению прямых затрат на пребывание пациенток в стационаре и косвенных – за счет уменьшения затрат на диагностику и лечение пациенток в

отдаленном периоде за счет снижения частоты осложнений. Способ малоинвазивен, не требует больших затрат времени, прост в исполнении.

Разработан способ коррекции экспрессии TLR у пациенток, угрожаемых по развитию послеродового эндометрита, с использованием интравагинальных эубиотиков, стимулирующих экспрессию TLR5 и TLR10, снижающий частоту его возникновения у пациенток группы высокого инфекционного риска на 21,8%.

Усовершенствован способ определения экспрессии TLR1-10 в эпителии цервикального канала и полости матки, оптимизированный для использования в клинике. Преимуществом метода является возможность длительного хранения материала без распада РНК, простота сбора материала. Точность определения экспрессии РНК достигается за счет подбора наиболее стабильно экспрессируемых генов в эпителии цервикального канала и эндометрии.

Основные положения, выносимые на защиту.

1. Инфекционно-воспалительные осложнения гестационного процесса у женщин, состоявших на учете в женской консультации по Белгородской области, не имеют тенденции к снижению. Частота самопроизвольных выкидышей на ранних сроках беременности увеличивается ежегодно на 1,3%, послеродовых эндометритов – в среднем на 0,2-0,3 ‰ в год.

2. Факторами риска невынашивания беременности инфекционного генеза является наличие самопроизвольного прерывания беременности в анамнезе, аллергических реакций на медикаменты, выявление кокковой микрофлоры при бактериоскопическом исследовании, наличие серозного и гнойного хориодецидуита и дистрофических изменений в эндометрии. Факторами риска развития послеродового эндометрита являются низкая масса тела пациентки, удлинение III периода родов, увеличение длительности кесарева сечения и объема кровопотери в родах. Основными возбудителями при послеродовом эндометрите являются клебсиелла и эпидермальный стафилококк. По данным гистологического исследования для эндометрита характерно наличие гнойного хориодецидуита.

3. В патогенезе невынашивания беременности ранних сроков инфекционного генеза играет роль увеличение экспрессии в цервикальном канале TLR1 и TLR2, TLR4 и TLR10. Это сопровождается увеличением экспрессии в эндоцервиксе IDO, обладающей иммуносупрессивным и противовирусным действием. В эндометрии у пациенток с самопроизвольными выкидышами происходит стимуляция экспрессии TLR3 с одновременным снижением TLR4, TLR6 и TLR8. При этом наиболее значимым является снижение экспрессии TLR6, коррелирующее с увеличением экспрессии мРНК CASP-3 α , индуцирующей необратимый апоптоз. В эндометрии у женщин с невынашиванием беременности ранних сроков наблюдается уменьшение экспрессии мРНК HPDG при нормальной экспрессии COX-2.

4. Развитие послеродового эндометрита обусловлено нарушением местного врожденного иммунитета – снижением экспрессии TLR4 (лиганд – липополисахарид грамотрицательных бактерий), TLR5 (лиганд – флагеллин) и белка их сигнального пути NF- κ B. Снижение экспрессии TLR 3-10 в цервикальном канале приводит к увеличению бактериальной обсемененности женских половых путей.

5. Способ индивидуального прогнозирования невынашивания беременности ранних сроков, основанный на определении экспрессии мРНК COX-2 и CASP-3 α в цервикальном канале, с вероятностью в 92,1% позволяет предположить возникновение самопроизвольного прерывания беременности.

6. Способ индивидуального прогнозирования развития послеродового эндометрита у женщин группы высокого инфекционного риска позволяет повысить его эффективность с 24,7% до 67,7% (на 43,03%) по сравнению с использованием только клинических данных.

7. Способ профилактики послеродового эндометрита, основанный на комплексной терапии с интравагинальным введением эубиотиков, стимулирующих TLR5 и TLR10 лигандамилактобактерий, снижает частоту его возникновения у пациенток группы высокого инфекционного риска с $24,7 \pm 4,7\%$ до $2,9 \pm 2,9\%$ (на 21,8%).

Внедрение результатов исследования.

Полученные способы прогноза развития невынашивания беременности ранних сроков и послеродового эндометрита внедрены в практику Перинатального центра Белгородской областной клинической больницы Св. Иоасафа и МУЗ «Городская женская консультация №2» г. Белгорода. Полученные данные о роли TLR в патогенезе акушерских и гинекологических осложнений используются в учебном процессе на кафедре акушерства и гинекологии и кафедре медико-биологических дисциплин НИУ «БелГУ», кафедре микробиологии, иммунологии и вирусологии ГБОУ ВПО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава РФ.

Апробация работы и публикации.

Основные положения работы представлены на научно-практических конференциях НИУ «БелГУ» (2010 - 2013), II Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Медико-биологические аспекты мультифакториальной патологии» (Курск, 2011), IV и V Общероссийских научно-практических семинарах «Репродуктивный потенциал России» (Сочи, 2011 и 2012), VI междисциплинарной конференции по акушерству, перинатологии, неонатологии «Здоровая женщина – здоровый новорожденный» (Санкт-Петербург, 2011), III ежегодной научной конференции молодых ученых и специалистов "Репродуктивная медицина: взгляд молодых-2012" (Санкт-Петербург, 2012), Международных конференциях «Актуальные

вопросы акушерства, гинекологии и перинатологии» (Судак, 2012 и 2013) , II конференции с международным участием «Инфекции и инфекционный контроль в акушерстве и гинекологии» (Москва, 2012), VI Межрегиональной научно-практической конференции «Здоровье женщины – здоровье нации» (Белгород, 2013), научно-практическом семинаре «Maternal and Infant Health» (Зальцбург, Австрия, 2010), 15-й международной конференции по иммунологии слизистых (ICMI-2011) (Париж, Франция, 2011), XV Всемирном Конгрессе по репродуктивной эндокринологии (Флоренция, Италия, 2012), 17 Всемирном конгрессе по противоречиям в акушерстве, гинекологии и бесплодии (Лиссабон, Португалия, 2012), 15 Всемирном конгрессе по репродукции человека (Венеция, Италия, 2013), XI Всемирном конгрессе по перинатологии (Москва, Россия, 2013), XXIII Европейском конгрессе по акушерству и гинекологии (Глазго, Великобритания, 2014).

По теме диссертации опубликовано 37 печатных работ, из них – 20 в изданиях из Перечня ВАК, получен 1 патент на изобретение.

Исследование выполнено при поддержке Гранта Президента РФ МК-1564.2010.7(№ госрегистрации 01201056124 от 19.05.2010) и государственного контракта ФЦП «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России на 2009-2013 годы» №14.740.11.0248 от 17 сентября 2010 г. (№ госрегистрации 01201061858 от 22.09.2010).

Объем и структура диссертации.

Диссертация изложена на 271 странице машинописного текста, иллюстрирована 81 таблицей, 15 рисунками, состоит из введения, обзора литературы (глава I), материалов и методов исследования (глава II), результатов собственного исследования (главы III, IV, V, VI), обсуждения результатов (глава VII), выводов, практических рекомендаций и приложений. Список литературы включает 364 источника литературы, из них - 127 отечественных и 237 - иностранных.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Данные о гинекологической заболеваемости женского населения в возрасте от 18 лет и старше частоте самопроизвольного прерывания беременности на сроке до 22 недель в Белгородской области за период с 2009 по 2013 год были получены из документов официальной отчетности – формы №12 «Сведения о числе заболеваний, зарегистрированных у больных, проживающих в районе обслуживания лечебного учреждения» и формы №13 «Сведения о прерывании беременности (в сроки до 22 недель)». Учет сведений

об инфекционно-воспалительных осложнениях в послеродовом периоде у родильниц и новорожденных проводили согласно требованиям СанПиН 2.1.3.2630-10.

В проспективном исследовании было обследовано 233 пациентки, госпитализированные в Перинатальный центр Белгородской Областной клинической больницы Св. Иоасафа и МУЗ «Городская клиническая больница №1» за период с 2010 по 2012 год. Пациентки были отобраны методом систематической вероятностной выборки (рис.1). Общеклиническое и бактериологическое исследование проводилось на базе клинической лаборатории БОКБ Св. Иоасафа, иммуноферментный анализ и ПЦР – на базе НИЛ «Молекулярная генетика человека» НИУ «БелГУ».

Для определения воспалительных факторов невынашивания беременности ранних сроков было обследовано 114 женщин на ранних сроках беременности (6-10 недель), поступивших в МУЗ «Городская клиническая больница №1» г. Белгорода. Основную группу (I) составили 57 пациенток с самопроизвольным прерыванием беременности (аборт в ходу, неразвивающаяся беременность) на сроке 6-10 недель беременности. Критериями включения в группу были: согласие на проведение исследования, отсутствие тяжелых экстрагенитальных заболеваний, эндокринных нарушений, антифосфолипидного синдрома. В качестве группы контроля (II) были обследованы 57 здоровых женщин, поступивших для проведения искусственного аборта на тех же сроках.

С целью изучения факторов риска развития послеродового эндометрита было проведено обследование 85 женщин на сроке 38-41 нед. беременности с высокой степенью инфекционного риска.

Критерием включения в данную группу являлись клиничко-анамнестические данные (гестационный пиелонефрит или обострение хронического пиелонефрита в течение беременности, угроза прерывания беременности на протяжении всего срока гестации, наличие в анамнезе неспецифических воспалительных заболеваний женских половых органов, послеродовых и послеабортных эндометритов), бактериологические и бактериоскопические признаки (наличие вагинита, подтвержденного данными бактериоскопического исследования, выявление условно-патогенной флоры в цервикальном канале в количестве более 10^{3-4} КОЕ/мл по данным бактериологического исследования), данные эхографического исследования (признаки внутриутробного инфицирования: плацентомегалия, наличие взвеси в околоплодных водах, венрикуломегалия и пиелоектазия у плода) (Стрижаков А.Н. с соавт., 2009; Серов В.Н., 2011).

Критериями исключения были: срок беременности менее 37 недель, в том числе преждевременное излитие околоплодных вод при недоношенной беременности; наличие тяжелой акушерской и экстрагенитальной патологии (преэклампсия, сахарный диабет, в том числе гестационный, дыхательная и

сердечная недостаточность и др.); лица с поливалентной аллергической реакцией на лекарственные препараты; пациенты, отказавшиеся от проводимого исследования.

После родоразрешения все 85 пациенток были разделены на 2 группы – с развившимся послеродовым эндометритом (основная, III группа, n=21) и с нормально протекавшим послеродовым периодом (контрольная, IV группа, n=64).

Критериями послеродового эндометрита (включение в III группу) являлись: повышение температуры тела у пациенток со стертой формой эндометрита - до 37,5 – 38,5°C, с тяжелой – до 39 °C, симптомы общей интоксикации, лейкоцитоз (более $11 \cdot 10^9/\text{л}$) с нейтрофильным сдвигом, СОЭ > 30 мм/час, субинволюция матки, при гистологическом исследовании – признаки хориодецидуита и амниохориодецидуита. Эхографическое исследование матки использовали как вспомогательный метод, рассматривая в качестве эхографических признаков эндометрита субинволюцию матки и расширение ее полости более 10 мм. Всем женщинам III и IV группы в послеродовом периоде проводилась антибактериальная терапия, в III группе - вакуум-аспирация содержимого полости матки и инфузионная терапия.

Так как одной из задач исследования являлась коррекция выявленных нарушений экспрессии сигнальных рецепторов, V группу составили 34 пациентки на сроке беременности 38-39 недель, имевшие высокую степень риска развития инфекционных осложнений, которым на поздних сроках проводилась профилактическое введение интравагинального препарата, содержащего лиганды TLR, а в послеродовом периоде – антибактериальная терапия. Критерии включения и исключения из группы были те же, что и в группах III и IV.

Так как бактериальная микрофлора способна стимулировать экспрессию TLR, для профилактики послеродового эндометрита у беременных высокой степени инфекционного риска был выбран комплексный препарат (КП), содержащий 50 мг лиофилизата ацидофильных лактобактерий и 30 мкг эстриола¹. Пациентки были ознакомлены с целью исследования, механизмом действия препарата, противопоказаниями для применения. Было получено их согласие на применения препарата. КП вводили интравагинально, по 1 свече 1 раз в день в течение 6 дней. Оценивали клиническую, бактериологическую эффективность и иммунный статус до и после применения препарата.

¹ - в качестве комплексного препарата использовали «Гинофлор-Э» (“Medinova”, Швейцария)



Рис.1. Дизайн исследования.

В качестве группы сравнения для оценки эффективности данного способа профилактики использовали группу беременных на сроке 38-40 недель высокой степени инфекционного риска (n=85), описанную ранее, которой профилактика эубиотиками не проводилась.

Всем женщинам проводилось анкетирование согласно специально разработанным опросникам, общеклиническое обследование (общий анализ крови, мочи, биохимический анализ крови, коагулограмма), гистологическое исследование содержимого полости матки, эхографическое исследование во время беременности и после родов, доплерометрия маточных артерий и артерии пуповины на аппарате «ESAOTE MyLab 20» (Нидерланды). Определение концентрации плацентарного лактогена, эстриола, прогестерона на поздних сроках беременности производили методом иммуноферментного анализа (DRG, Германия) на иммуноферментном анализаторе "Мультискан EX" (Thermolabsystems, Финляндия).

Бактериоскопическое исследование содержимого влагалища и цервикального канала проводили после окрашивания мазков по Граму. Для верификации видов аэробных и анаэробных микроорганизмов был использован бактериологический метод исследования в соответствии с методикой действующего Приказа МЗ СССР № 535 от 22.04.1985 и методическими рекомендациями Б.А. Ефимова с соавт. (2002).

Определение экспрессии мРНК Толл-подобных рецепторов, белков их сигнального пути, CASP-3 α , HPDG, COX-2 проводили методом количественной ПЦР. Материалом являлись клетки эпителия цервикального канала, а у пациенток с невынашиванием – эпителия цервикального канала и эндометрия, которые помещали в консервирующий раствор RNeasy Lysis Buffer («Ambion», США). РНК выделяли с использованием реактива Тризол («Invitrogen», США). Полученную РНК обрабатывали ДНКазой с использованием набора DNase I RNeasy spin column («Fermentas», США). Для проведения обратной транскрипции использовали обратную транскриптазу Mint и oligoDT («Евроген», Россия). В смесь для реакции вносили 500 нг РНК. Для ПЦР в режиме реального времени был произведен подбор специфических праймеров в базе данных Blast (www.ncbi.nlm.nih.gov). В качестве генов-нормировщиков использовали β -актин и пептидилпролилизомеразу. Амплификацию проводили на аппарате CFX96 ("Bio-Rad", США) со смесью qPCR-mixHS SYBR («Евроген», Россия). Экспрессию мРНК вычисляли методом $\Delta\Delta C_q$. Полученные результаты выражали в относительных единицах (relative units).

Статистическую обработку результатов проводили с использованием программы «Statistica 6.0», лицензия №AXXR505C705306FAN12 (Statsoft, США). Проверка нормальности распределения признаков проводилась с помощью критерия Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка. В случае

нормального распределения выборки по данному признаку результат представляли как среднее арифметическое $\pm$ среднеквадратическое отклонение ($M \pm \sigma$). Для оценки достоверности различий признаков, подчиняющихся закону нормального распределения, использовали t-критерий Стьюдента. В случае отсутствия нормального распределения выборки результат представляли как медиану (нижний квартиль; верхний квартиль), для оценки различий использовали критерий Манна-Уитни. Для корреляционного анализа использовали критерий Спирмена. Различия считали статистически достоверными при уровне значимости $p < 0,05$. Для создания индивидуального прогноза невынашивания беременности ранних сроков использовали метод дискриминантного анализа.

Результаты собственных исследований

Частота инфекционно-воспалительных заболеваний женщин Белгородской области вне и во время беременности

Для реализации цели исследования было выделено несколько направлений исследования: выявление наиболее значимых инфекционно-воспалительных осложнений гестационного процесса в Белгородской области; оценка социально-биологических и клинических факторов риска их возникновения; оценка роли микробных и иммунных факторов в реализации воспалительного процесса и разработка мер прогнозирования, ранней диагностики и профилактики данных осложнений.

В соответствии с первой задачей исследования была проанализирована частота инфекционно-воспалительных заболеваний женщин репродуктивного возраста, родильниц и новорожденных по Белгородской области. Установлено, что у пациенток старше 18 лет в структуре гинекологических осложнений первое место занимают воспалительные заболевания женских половых органов, частота которых ежегодно увеличивается (табл. 1).

Кроме того, в Белгородской области отсутствует тенденция к снижению частоты бесплодия (табл. 1), а также как ранних, так и поздних самопроизвольных выкидышей (рис. 1). Так, частота выкидышей на сроке до 12 недель среди всех женщин, находившихся на учете в женской консультации, имела тенденцию к росту за последние 3 года на 1,3% в год. Частота выкидышей на сроке от 12 до 21 недели также увеличивается ежегодно на 0,13%.

Так, в 2010 году частота выявления послеродового эндометрита составила 2,15‰, в 2011- 2,4‰, в 2012 г. – 2,8‰, в 2013 г. - 3,1‰. Таким образом, наблюдается увеличение частоты эндометрита у родильниц в среднем на 0,2-0,3‰ в год.

Таблица 1

**Гинекологическая заболеваемость женского населения в возрасте
от 18 лет и старше в Белгородской области (на 1000 женского населения
соответствующего возраста)**

№ п/п	Показатели	2009	2010	2011	2012	2013
1.	Воспалительные заболевания женских тазовых органов (N70-77)	57,82	58,49	67,91	67,72	71,25
2.	Осложнения беременности и родов (O00-O99)	38,16	33,13	32,30	32,66	32,00
3.	Лейомиома матки (D25)	11,41	12,97	13,39	11,46	9,57
4.	Эктопия шейки матки (N86)		8,80	9,12	6,50	8,08
5.	Злокачественные новообразования женских половых органов (C51-58)	6,39	8,38	7,35	7,15	6,79
6.	Нарушения менструального цикла (N92)	6,79	6,79	6,90	6,63	5,87
7.	Эндометриоз (N80)	3,80	5,44	5,10	5,40	4,18
8.	Климактерические расстройства (N95)	4,61	4,41	5,03	4,52	5,41
9.	Выпадение женских половых органов (N81)	0,82	4,41	5,44	4,26	4,12
10.	Доброкачественные новообразования яичников (D27)	2,00	2,26	1,93	1,23	1,79
11.	Полип ш/матки (N84)	1,70	2,11	2,12	1,87	1,83
12.	Женское бесплодие (N97)	0,87	1,93	1,87	1,82	1,80
13.	Невоспалительные болезни вульвы и промежности (N90)	0,83	1,88	0,79	1,28	0,62

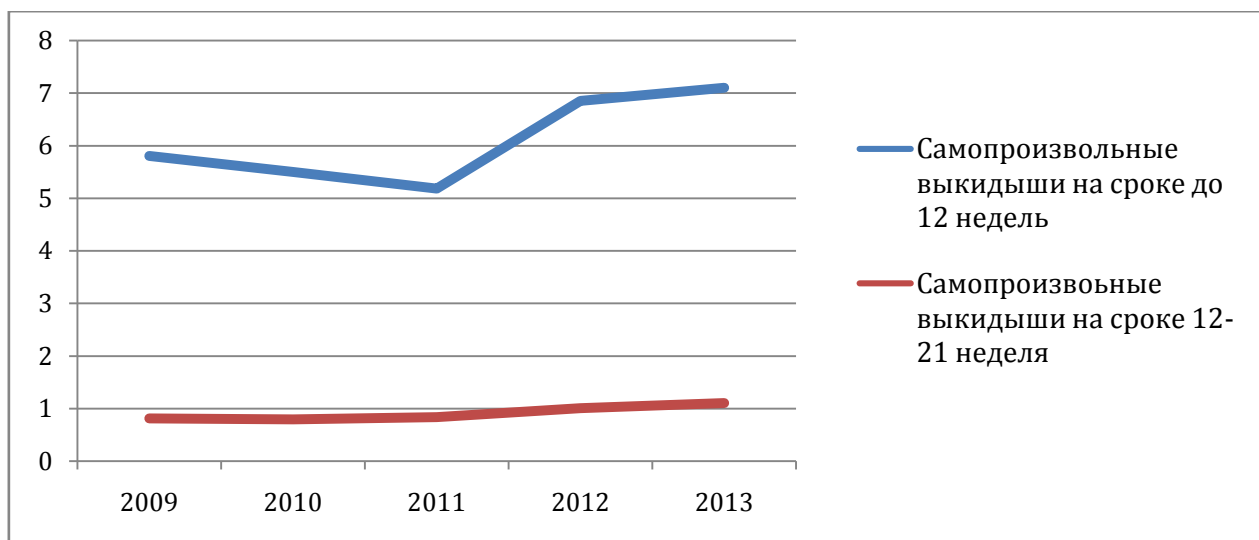


Рис. 1. Частота самопроизвольных выкидышей (%) по Белгородской области среди женщин, состоявших на учете в женской консультации, в 2009-2013 гг.

Осложнения послеродового периода, вызванные условно-патогенной флорой, в Белгородской области тенденции к снижению также не имеют (табл. 2).

Таблица 2

Показатели ГСЗ родильниц и новорожденных в Белгородской области (на 1000 госпитализированных)

№ п/п	Показатели	2009	2010	2011	2012	2013
1.	Послеродовый эндометрит	1,9	2,15	2,4	2,8	3,1
2.	Гнойно-септические инфекции новорожденных	1,2	1,39	1,21	2,5	4,5
3.	Реализация ВУИ	14,02	14,59	16,20	13,12	20,40

Заболеваемость гнойно-септическими инфекциями у новорожденных (конъюнктивит, омфалит, пиодермия) за период с 2011 по 2013 год увеличилась более чем в 3 раза, а частота реализации ВУИ – в 1,5 раза.

Социально-биологический статус у женщин с невынашиванием беременности ранних сроков

Одной из задач исследования явилась оценка социально-биологического статуса пациенток с невынашиванием беременности инфекционного генеза на ранних сроках гестации. Было установлено преобладание женщин с высшим образованием среди пациенток с самопроизвольными выкидышами ($56,1 \pm 6,5\%$ против $33,3 \pm 6,2\%$ у женщин, которым был произведен искусственный аборт) ($p < 0,05$). Доля неработающих женщин в контрольной группе (искусственный аборт) была выше, чем среди пациенток с самопроизвольными выкидышами ($38,6 \pm 6,4\%$ и $21,0 \pm 5,4\%$ соответственно) ($p < 0,05$). Материальное положение оценили как «хорошее» $21,0 \pm 5,4\%$ пациенток основной группы и только $5,2 \pm 2,9\%$ пациенток контрольной группы ($p < 0,05$). Доля женщин, оценивших свое материальное положение как «удовлетворительное» и «неудовлетворительное» в обеих группах достоверно не отличалась. Большинство женщин основной группы состояли в браке ($91,2 \pm 3,4\%$), чем достоверно отличались от пациенток из группы контроля ($61,4 \pm 6,4\%$) ($p < 0,01$). Особенности социального статуса в основном характеризуют пациенток группы контроля, обратившихся для проведения искусственного аборта.

Общее количество беременностей у пациенток с невынашиванием и в контроле достоверно не отличалось. Однако у пациенток с самопроизвольным прерыванием беременности в анамнезе было достоверно меньшее число родов ($0,8 \pm 1,0$ против $1,2 \pm 0,8$ в контроле, $p < 0,01$) и абортов ($1,1 \pm 1,4$ по сравнению с $1,8 \pm 1,2$ в контрольной группе, $p < 0,01$). Количество же самопроизвольных выкидышей в анамнезе у пациенток с невынашиванием, напротив, было

значительно выше, чем в контроле ($0,7 \pm 0,5$ против $0,04 \pm 0,18$ соответственно, $p < 0,01$). Привычное невынашивание наблюдалось у $66,7 \pm 6,2\%$ пациенток I группы и ни у одной пациентки из II группы ($p < 0,01$).

У пациенток с самопроизвольным прерыванием беременности и у женщин, которым был произведен искусственный аборт, не было выявлено достоверных различий в частоте выявления гинекологических заболеваний, однако доля пациенток контрольной группы, у которых в анамнезе не наблюдалось гинекологических заболеваний, была достоверно выше, чем в основной группе ($57,9 \pm 6,5\%$ против $38,6 \pm 6,5\%$) ($p < 0,05$). У пациенток с самопроизвольными выкидышами достоверно чаще наблюдались аллергические реакции на медицинские препараты ($15,8\% \pm 4,8$ против $1,8\% \pm 1,7$ в контроле) ($p < 0,05$).

В общем анализе крови у женщин с невынашиванием отмечался достоверно более низкий уровень гемоглобина ($124,61 \pm 1,72$ г/л) по сравнению со II группой ($131,19 \pm 1,72$ г/л) ($p < 0,05$), а также эритроцитов ($4,13 \pm 0,06$ против $4,33 \pm 0,05$ соответственно) ($p < 0,05$), что может быть связано как с наличием анемии, так и с кровопотерей при самопроизвольном выкидыше.

По данным эхографического исследования было выявлено, что у пациенток с самопроизвольными выкидышами неразвивающаяся беременность наблюдалась в $57,8 \pm 6,5\%$ случаев, анэмбриония – в $14,0 \pm 4,6\%$, аборт в ходу – в $28,1 \pm 6,0\%$ случаев. По данным эхографического исследования у пациенток контрольной группы, которым впоследствии был произведен искусственный аборт, наблюдалась прогрессирующая беременность, соответствующая гестационному сроку.

По данным гистологического исследования серозный, гнойный и гнойно-некротический хориодецидуит были выявлены у пациенток с самопроизвольным прерыванием беременности в $59,65 \pm 6,50\%$ случаев, в то время как в контрольной группе – только в $19,30 \pm 5,23\%$ ($p < 0,01$). Дистрофические изменения в децидуальной ткани у женщин с невынашиванием наблюдались в $17,54 \pm 5,04\%$ случаев, в то время как в контрольной – в $1,75 \pm 1,74\%$ ($p < 0,05$). Кроме того, в основной группе наблюдался тромбоз сосудов и очаги некроза в децидуальной ткани и гиалиноз сосудов децидуальной ткани. Для пациенток с прогрессирующей беременностью раннего срока в большинстве случаев ($78,95 \pm 5,40\%$) было характерно отсутствие патологических изменений в эндометрии и хорионе.

Характеристика микробиоценоза женских половых путей и иммунного статуса у пациенток с невынашиванием беременности ранних сроков

Следующей задачей было установить наиболее значимые этиологические факторы инфекционно-воспалительных осложнений у беременных и родильниц

на основании бактериоскопических, бактериологических и молекулярно-биологических методов исследования.

При бактериоскопическом исследовании было выявлено, что палочковая флора с одинаковой частотой встречалась у пациенток с невынашиванием и в контроле. Однако кокковая флора в 4 раза чаще выявлялась у женщин с самопроизвольным прерыванием беременности по сравнению с контролем ($35,1 \pm 6,3\%$ против $8,8 \pm 3,8\%$ соответственно, $p < 0,05$). Не было выявлено достоверных различий в частоте обнаружения возбудителей заболеваний, передаваемых половым путем, методом ПЦР, а также представителей условно-патогенной флоры при бактериологическом исследовании.

С целью оценки экспрессии факторов врожденного иммунитета было проведено молекулярно-биологическое исследование.

При анализе экспрессии TLR системы врожденного иммунитета было выявлено, что у пациенток с самопроизвольным прерыванием беременности отмечалась в 50 раз более высокая по сравнению с контролем экспрессия мРНК TLR1 и в 11 раз более высокая - TLR2. Лигандами этих TLR являются липопептиды грамположительных бактерий и зимозан (табл. 3). Это сопровождалось увеличением более чем в 200 раз экспрессии в основной группе TLR10, лиганд для которого неизвестен, однако предположительно является структурой бактериальной природы.

У пациенток с невынашиванием беременности наблюдалось также увеличение в 7 раз экспрессии мРНК TLR4, лигандом которого являются липополисахариды грамположительных бактерий. Однако экспрессия TLR5, активируемого флагеллином, достоверно не изменялась.

В эндометрии, в отличие от шейки матки, наблюдалось увеличение в 1,7 раза экспрессии TLR3 (TLR3E), активируемого двухцепочечной вирусной РНК. Это сопровождалось снижением экспрессии сигнальных рецепторов, активируемых бактериальными лигандами. Так, отмечалось уменьшение экспрессии TLR4Ев 1,5 раза, а TLR6Е (лиганд – липопептиды грамположительных бактерий и зимозан грибов) – в 115 раз. Экспрессия TLR8 в эндометрии (TLR8Е), активируемого одноцепочечной РНК вирусов, также была в 2 раза ниже, чем в группе контроля.

Экспрессия большинства TLRв цервикальном канале и эндометрии имела отрицательную корреляционную связь. Так, в эндоцервиксе преобладали процессы активации системы врожденного иммунитета, а в эндометрии – процессы иммуносупрессии.

Таблица 3

Экспрессия Толл-подобных рецепторов и индоламин-2,3-диоксигеназы в эпителии цервикального канала у пациенток с самопроизвольным прерыванием беременности и в контроле, относительные единицы[Ме (25%, 75%)]

Ген	Экспрессия TLR в эпителии цервикального канала		Экспрессия TLR в эндометрии	
	Самопроизвольное прерывание беременности (n=57)	Контрольная группа (n=57)	Самопроизвольное прерывание беременности (n=57)	Контрольная группа (n=57)
TLR1	0,00051 (0,000005; 0,00130)**	0,00001 (0,000001; 0,000005)	7,16 (1,57; 27,66)	4,41 (1,97; 2,48)
TLR2	0,00266 (0,00061; 0,00923)**	0,00024 (0,00005; 0,00123)	0,72 (0,35; 1,46)	0,54 (0,32; 1,15)
TLR3	0,2483 (0,0828; 0,7196)	0,1472 (0,0502; 0,3763)	105,42 (55,52; 297,14)**	63,78 (32,22; 144,01)
TLR4	0,000021(0,000002; 0,000078)*	0,000003(0,000001; 0,000046)	0,17 (0,06; 0,36)*	0,26 (0,12; 0,51)
TLR5	0,000001 (0,000001; 0,000028)	0,000003 (0,000001; 0,000054)	0,0002 (0,00008; 0,0004)	0,0002 (0,0001; 0,0007)
TLR6	0,002 (0,00004; 0,0016)	0,0002 (0,00004; 0,0011)	0,044 (0,006; 0,129)**	5,063 (0,105; 9,747)
TLR7	0,15526 (0,01845; 0,50609)	0,15941 (0,06403; 0,46009)	131,14 (66,72; 224,41)	153,27(106,52;261,37)
TLR8	0,0002 (0,00006; 0,0200)	0,0041(0,00009; 0,5141)	0,2862 (0,1451; 0,7579)*	0,5230 (0,2793; 1,0353)
TLR9	0,0254 (0,0115; 0,0775)	0,0078 (0,0013; 0,1335)	0,0434 (0,0073; 0,3322)	0,0209 (0,0009; 0,1713)
TLR10	0,0420 (0,0040; 0,1125)**	0,0020 (0,0008; 0,0168)	1,3803 (0,6417; 3,1059)	1,2527 (0,5141; 2,4708)
IDO	33,61 (0,69; 314,08)**	11,47 (0,39; 1230,47)	47,84 (25,63; 96,67)	44,63 (23,34; 99,38)

*- p<0,05; ** - p<0,01

С целью оценки значимости экспрессии TLR в цервикальном канале и эндометрии у пациенток с самопроизвольным прерыванием беременности ранних сроков был проведен дискриминантный анализ (табл. 4).

В результате анализа были установлены значимые параметры экспрессии TLR в цервикальном канале и эндометрии, которые внесли вклад в различие групп пациенток с невынашиванием и прогрессирующей беременностью. Было выявлено, что наиболее весомым признаком, влияющим на прогрессирование беременности, являлась экспрессия TLR6E ($F=13,91$; $p=0,003$). Также большой вклад в возникновение невынашивания беременности ранних сроков вносила экспрессия TLR3E ($F=7,55$; $p=0,07$) и TLR9E ($F=4,05$; $p=0,047$). Среди TLR, экспрессируемых в цервикальном канале, на развитие невынашивания достоверно оказывал влияние уровень TLR2 ($F=4,95$; $p=0,028$).

Таблица 4

Информативные признаки и их коэффициенты дискриминантного сравнительного анализа при самопроизвольном прерывании беременности и прогрессирующей беременности раннего срока, $N=114$, $F=5,03$; $p<0,00001$

Признак $N=114$	F-критерий	p-уровень	Коэффициенты признака	
			Самопроизвольное прерывание беременности	Прогрессирующая беременность
TLR6E	13,91280	0,000314	0,04296	0,20089
TLR3E	7,55295	0,007075	0,00364	0,00098
TLR2	4,95106	0,028255	0,78901	2,75281
TLR9E	4,04888	0,046811	3,52355	1,84790
TLR6	2,04321	0,155912	52,44030	92,94172
TLR4	2,25176	0,136521	-0,00000	0,00000
TLR1	1,64158	0,202986	0,00000	0,00000
TLR8	1,55027	0,215921	8,06523	10,69800
TLR1E	1,24269	0,267548	-0,00000	0,00002
TLR2E	1,09882	0,296979	0,13908	0,05003

Так как увеличение экспрессии TLR3 может влиять на синтез индоламиндегидрогеназы (IDO), которая катализирует распад триптофана и способствует супрессии Т-клеточного звена иммунитета, была изучена экспрессия ее мРНК.

У пациенток с самопроизвольным прерыванием беременности отмечалась достоверно более высокая ее экспрессия в цервикальном канале по сравнению с пациентками контрольной группы [33,61 (0,69; 314,08) против 11,47 (0,39; 1230,47) в контроле] ($p<0,01$), что может являться защитным механизмом, направленным на борьбу с внутриклеточными патогенами.

Уровень экспрессии мРНК IDO в эндометрии у пациенток обеих групп достоверно не отличался.

Для изучения механизмов невынашивания беременности при активации TLR было проведено исследование метаболизма простагландинов в цервикальном канале и эндометрии, в частности экспрессии мРНК циклооксигеназы-2 (COX-2), являющейся ферментом синтеза простагландинов в тканях, и гидроксипростагландиндегидрогеназы (HPDG), катализирующей их распад. Также была изучена экспрессия мРНК каспазы-3, которая влияет на механизм запуска необратимого апоптоза трофобласта (табл. 5).

Экспрессия мРНК HPDG в эндометрии (HPDGE) у пациенток с самопроизвольным прерыванием беременности была в 3,6 раза ниже по сравнению с группой контроля. При этом экспрессия мРНК COX-2 в эндометрии (COX-2E) достоверно не отличалась. Это может свидетельствовать об увеличении концентрации простагландинов в тканях у пациенток с невынашиванием за счет уменьшения их распада. Экспрессия мРНК HPDGE имела достоверную слабую положительную корреляционную связь с экспрессией мРНК TLR4 в цервикальном канале ($R=0,27$; $p=0,016$), что косвенно свидетельствует о роли грамотрицательной бактериальной микрофлоры нижних отделов половых путей в метаболизме простагландинов в эндометрии.

Экспрессия мРНК ключевого фермента апоптоза CASP-3 α в эндометрии (CASP-3 α E) была в 6,5 раз выше у женщин с самопроизвольными выкидышами, чем у пациенток группы контроля. Наблюдалась достоверная умеренная отрицательная связь уровня CASP-3 α E с экспрессией в эндометрии TLR6E ($R=-0,52$; $p=0,000057$).

Таблица 5

Экспрессия мРНК CASP-3 α , COX-2 и HPDG у пациенток с самопроизвольным прерыванием беременности и в контроле, относительные единицы [Me (25%, 75%)]

Наименование	Цервикальный канал		Эндометрий	
	Основная группа (n=57)	Контрольная группа (n=57)	Основная группа (n=57)	Контрольная группа (n=57)
CASP-3 α	0,0003 (0,00004; 0,0017)	0,0008 (0,0001; 0,0032)	0,0026 (0,00017; 0,0150)*	0,0004 (0,0001; 0,0039)
COX2	0,0011 (0,00012; 0,0148)	0,0019 (0,0010; 0,4293)	0,0185 (0,00092; 0,0974)	0,0110 (0,0006; 0,1476)
HPDG	0,0665 (0,00045; 0,1143)	0,1749 (0,00058; 0,3492)	0,0149 (0,00045; 0,1143)*	0,054 (0,046; 0,3132)

* - $p < 0,05$

Это подтверждает данные исследований, полученных в культуре клеток, согласно которым нормальная экспрессия TLR6 обладает протективным действием, способствуя переключению иммунного ответа с индукции апоптоза на синтез провоспалительных цитокинов и элиминацию патогенов.

Не было выявлено достоверных взаимосвязей уровня экспрессии CASP-3 α и HPDGE и других TLR в эндометрии и цервикальном канале.

После оценки экспрессии TLR, ферментов апоптоза и синтеза простагландинов в цервикальном канале на поздних сроках беременности были выявлены наиболее информативные факторы, позволяющие прогнозировать возникновение самопроизвольных выкидышей ранних сроков (табл. 6). Было установлено, что наиболее прогностически ценными являлись экспрессия CASP-3 α ($F=155,76$; $p=0,00002$) и COX-2 ($F=83,38$; $p=0,0003$).

В таблице 7 приведена матрица классификации анализа, из которой видно, что 91,22% женщин с самопроизвольным прерыванием беременности ранних сроков были правильно классифицированы, а в группе с прогрессирующей беременностью – 92,98%. Качество распознавания в данной модели составило 92,10%. Достоверность модели была высокой ($F=231,97$, $p<0,00001$).

Таблица 6

Информативные признаки и их коэффициенты дискриминантного сравнительного анализа при самопроизвольных выкидышах прогрессирующей беременности раннего срока для COX-2 и CASP-3 α , $N=114$, $F(2,5)=231,97$ $p<0,00001$

Признак N=114	F-критерий	p-уровень	Коэффициенты признака	
			Самопроизвольное прерывание беременности	Прогрессирующая беременность
CASP-3 α	267,8731	0,000016	155,7550	3007,030
COX-2	83,3752	0,000264	27,2986	533,609
Constant			-0,8383	-207,714

Таблица 7

Матрица классификации дискриминантного анализа (%)

Группа	Самопроизвольное прерывание беременности	Прогрессирующая беременность	Всего	Качество распознавания
CASP-3 α	91,22	8,77	100	91,22
COX-2	7,77	92,98	100	92,98
Всего	98,99	101,75	200	92,10

В таблице 6 приведены коэффициенты признаков, которые необходимы для подстановки их в дискриминантное уравнение, которое имеет вид:

$$Y = a_1x_1 + a_2x_2 + C, \text{ где}$$

a – коэффициенты из таблицы 4, x – значение признака, C – константа, y – значение, по которому мы можем отнести женщину в одну или другую группу.

Вероятность возникновения самопроизвольного прерывания беременности вычисляется по формуле:

$$P = e^y / (1 + e^y).$$

Таким образом, уровни экспрессии CASP-3α и COX-2 в эпителии цервикального канала являются высокоинформативными факторами прогнозирования невынашивания беременности ранних сроков. Предложенный способ позволяет спрогнозировать возникновение самопроизвольного прерывания беременности в 92,10% случаев.

Особенности социально-биологического статуса и клинико-лабораторных данных у пациенток с послеродовым эндометритом

Согласно следующей задаче исследования, был проведен анализ социально-биологического статуса у беременных женщин с высокой степенью инфекционного риска. В группе с развившимся в дальнейшем эндометритом (III) доля занятых умственным трудом была достоверно ниже, чем в контроле, и составляла $23,8 \pm 9,3\%$ и $48,44 \pm 6,3\%$ соответственно ($p < 0,05$). Между пациентками обеих групп не было выявлено достоверных различий по числу аборт, выкидышей, внематочных беременностей, гинекологических заболеваний в анамнезе.

В I триместре у пациенток из группы с развившимся впоследствии эндометритом достоверно чаще наблюдался угрожающий выкидыш ($33,3 \pm 10,3\%$) по сравнению с группой контроля ($10,9 \pm 3,9\%$) ($p < 0,05$). Частота других осложнений в обеих группах достоверно не отличалась.

Масса тела у пациенток с эндометритом была достоверно ниже, чем у пациенток с неосложненным послеродовым периодом ($72,0 \pm 9,5$ кг против $79,9 \pm 14,1$ кг; $p < 0,05$).

При родоразрешении через естественные родовые пути длительность третьего периода родов была выше у пациенток с развившимся впоследствии послеродовым эндометритом ($10,20 \pm 0,41$ мин.) по сравнению с группой контроля ($8,01 \pm 0,42$ мин.) ($p < 0,05$). Кроме того, у пациенток III группы в послеродовом периоде была отмечена достоверно большая кровопотеря, чем в IV группе ($214,29 \pm 10,26$ мл против $176,9 \pm 6,72$ мл в контроле) ($p < 0,05$).

У пациенток с развившимся послеродовым эндометритом, родоразрешенных путем операции кесарево сечение, длительность операции была достоверно выше, чем в контроле ($77,12 \pm 4,42$ мин. против $52,22 \pm 3,57$ мин. соответственно) ($p < 0,05$). У женщин III группы также была отмечена достоверно более высокая интраоперационная кровопотеря ($533,33 \pm 21,82$ мл) по сравнению с IV группой ($430,56 \pm 8,17$ мл) ($p < 0,05$).

При эхографическом исследовании было выявлено достоверное увеличение ширины полости послеродовой матки у пациенток с развившимся эндометритом (III) по сравнению с пациентками контрольной группы (IV) ($12,98 \pm 0,42$ см против $8,08 \pm 0,47$ см в контроле, $p < 0,05$).

В общем анализе крови после родов у женщин с эндометритом отмечались достоверно более высокие показатели лейкоцитов ($15,09 \pm 0,54 \cdot 10^9/\text{л}$ против $10,17 \pm 0,37 \cdot 10^9/\text{л}$ в контроле, $p < 0,01$) вне зависимости от метода родоразрешения. Количество лимфоцитов, напротив, у пациенток III группы было достоверно ниже, чем в контроле (IV) ($16,21 \pm 0,90\%$ и $21,02 \pm 0,93\%$ соответственно, $p < 0,05$).

Вышеописанные закономерности показателей общего анализа крови были характерны в послеродовом периоде и для женщин с эндометритом, родоразрешенных через естественные родовые пути. У них лейкоцитоз составил $14,16 \pm 0,44 \cdot 10^9/\text{л}$, что было достоверно выше, чем у пациенток с нормально протекавшим послеродовым периодом ($10,30 \pm 0,39 \cdot 10^9/\text{л}$, $p < 0,01$). Уровень лимфоцитов, напротив, у пациенток основной группы был ниже, чем в контроле ($16,27 \pm 0,96\%$ против $21,09 \pm 0,95\%$, $p < 0,05$).

У пациенток с послеродовым эндометритом, родоразрешенных путем операции кесарево сечение, наблюдалось достоверное увеличение количества лейкоцитов по сравнению с контролем как до родоразрешения ($16,43 \pm 1,15 \cdot 10^9/\text{л}$ против $9,88 \pm 0,36 \cdot 10^9/\text{л}$ соответственно, $p < 0,05$), так и после операции ($17,52 \pm 0,67 \cdot 10^9/\text{л}$ против $12,09 \pm 0,64 \cdot 10^9/\text{л}$, $p < 0,01$). У женщин, родоразрешенных путем операции кесарево сечение, наблюдалось достоверное снижение количества тромбоцитов в послеоперационном периоде ($177,00 \pm 4,04 \cdot 10^9/\text{л}$ против $290,00 \pm 0,09 \cdot 10^9/\text{л}$ в контроле, $p < 0,05$).

Не было выявлено различий в концентрации плацентарного лактогена, эстриола и прогестерона на поздних сроках беременности у пациенток обеих групп.

При гистологическом исследовании плаценты у пациенток с эндометритом признаки хориодецидуита и амниохориодецидуита наблюдались в $71,43 \pm 9,86\%$, в то время как в контрольной группе – в $29,69 \pm 5,71\%$ ($p < 0,05$).

Длительность госпитализации пациенток с послеродовым эндометритом в послеродовом отделении была в среднем на 1,71 суток больше, чем в группе контроля ($6,19 \pm 0,25$ койко/дней против

4,48±0,15 койко/дней, $p<0,05$). Так как средняя стоимость койко-дня в Перинатальном центре Белгородской областной клинической больницы Св. Иоасафа составляет 1850 рублей, то снижение прямых экономических затрат при разработке методов прогноза послеродовых эндометритов только для его стертых форм составит не менее 3700 рублей на каждый случай эндометрита.

Особенности микробиоценоза и иммунного статуса у пациенток с послеродовым эндометритом

Следующей задачей работы было оценить особенности микробиоценоза половых путей и экспрессии TLR при послеродовом эндометрите.

У пациенток с развившимся впоследствии эндометритом (III) достоверно чаще обнаруживались микроорганизмы рода *Staphylococcus* (81,0±8,6% против 45,3±6,2% в контроле, $p<0,05$) за счет *Staphylococcus epidermidis* (61,9±10,6% против 37,5±6,1% в IV группе; $p<0,05$), а также *Klebsiella* (33,3±10,3% против 1,6±1,6% в контроле; $p<0,05$) (табл. 6).

Таблица 6

Данные бактериологического исследования у пациенток с послеродовым эндометритом и в контроле, % ($P\pm p$)

Наименование	Беременность высокой степени инфекционного риска (n=85) ($P\pm p$ %)	
	Развившийся впоследствии эндометрит (III), n=21	Нормальный послеродовый период (IV), n=64
<i>Staphylococcus</i> из них	81,0±8,6*	45,3±6,2
<i>Staphylococcus aureus</i>	19,1±8,6	7,8±3,4
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	61,9±10,6*	37,5±6,1
<i>Streptococcus</i>	4,8±4,7	6,6±3,0
<i>Enterococcus</i>	9,5±6,4	14,1±4,6
<i>Acinetobacter</i>	9,52±6,41	4,69±2,64
<i>Escherichia coli</i>	23,8±9,3	20,3±5,0
<i>Corynebacterium</i>	4,8±4,7	9,4±3,6
<i>Klebsiella</i>	33,3±10,3*	1,6±1,6
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	–	–
<i>Proteus</i>	14,1±7,7	3,1±2,1
<i>Enterobacter cloacae</i>	23,8±9,3	18,8±4,9
<i>Propionobacter</i>	–	1,6±1,6
<i>Citrobacter</i>	9,5±6,4	–
<i>Clostridium</i>	9,5±6,4	12,5±4,1
<i>Peptococcus</i>	9,5±6,4	23,4±5,3
<i>Bacteroides</i>	14,3±7,6	21,9±5,2
<i>Candida</i>	14,3±7,6	14,1±4,4

* – $p<0,05$.

У пациенток с развившимся впоследствии эндометритом на поздних сроках беременности бактериальная обсемененность клебсиеллой была на 5 порядков выше, чем в контрольной группе, а эпидермальным стафилококком – на 2 порядка выше, чем группе контроля ($p<0,05$). У пациенток III и IV групп не было выявлено достоверных различий в выявлении анаэробных бактерий и возбудителей ЗППП.

В цервикальном канале во время беременности у тех пациенток, которым в послеродовом периоде был выставлен диагноз послеродового эндометрита, экспрессия мРНК TLR4 была в 3,4 раза, а TLR5 – в 28 раз ниже, чем в группе контроля (табл.7). Это сопровождалось снижением экспрессии мРНК белка их сигнального пути NF- κ B в 20 раз.

При изучении особенностей экспрессии TLR на 3 сутки после родов у пациенток с послеродовым эндометритом (III) наблюдалась достоверно более низкая экспрессия мРНК TLR4, чем в группе контроля [0,12 (0,04; 0,52) и 0,49 (0,07; 1,05) соответственно] ($p<0,05$) и мРНК TLR5 [0,027 (0,006; 0,103) и 0,164 (0,022; 0,391)] ($p<0,05$). Уровень экспрессии мРНК NF- κ B был достоверно ниже, чем в группе контроля [0,00015 (0,00001; 0,00108) и 0,00358 (0,00017; 0,00097) соответственно] ($p<0,05$).

Сниженная экспрессия белка их сигнального пути MyD88 является фактором риска развития послеродового эндометрита [0,00001 (0,0000001; 0,000234) в группе с развившимся впоследствии эндометритом и 0,0002 (0,00003; 0,1230) в контроле, $p<0,01$].

Таблица 7

Экспрессия TLR в эпителии цервикального канала у беременных высокой степени инфекционного риска (n=85), относительные единицы

Гены	Беременность высокой степени инфекционного риска (n=85)	
	С развившимся впоследствии эндометритом (III), n=21	С неосложненным послеродовым периодом (IV), n=64
TLR1	0,0001 (0,00076; 0,0190)	0,0002 (0,00001; 0,0012)
TLR2	1,54 (0,29; 4,24)	1,96 (0,10; 5,11)
TLR3	0,58 (0,11; 1,03)	0,34 (0,05; 0,93)
TLR4	0,095 (0,04; 1,24)	0,32 (0,09; 2,23)*
TLR5	0,0032 (0,0009; 0,0160)	0,090 (0,009; 0,0880)**
TLR6	2,44 (1,42; 4,84)	2,95 (1,66; 4,48)
TLR7	0,28 (0,18; 0,45)	0,23 (0,19; 0,44)
TLR8	0,0050 (0,0002; 0,142)	0,04 (0,0004; 0,19)
TLR9	0,38 (0,17; 0,86)	0,244 (0,19; 0,71)
TLR10	3,36 (1,51; 6,80)	2,44 (0,80; 9,09)
NF- κ B	0,00001 (0,0000001; 0,000234)	0,0002 (0,00003; 0,1230)**
MyD88	0,0008 (0,00001; 0,00003)	0,0004 (0,0002; 0,00126)

* - $p<0,05$; ** - $p<0,01$

Был проведен корреляционный анализ между экспрессией TLR в цервикальном канале на поздних сроках беременности и их взаимосвязи с бактериальной обсемененностью женских половых путей (табл. 8).

Таблица 8

Корреляция экспрессии TLR в цервикальном канале и бактериальной обсемененности женских половых путей (n=85)
(критерий Спирмена)

Наименование возбудителя	TLR1	TLR2	TLR3	TLR4	TLR5	TLR6	TLR7	TLR8	TLR9	TLR10
Staphylococcus aureus	-0,19	-0,19	-0,55**	-0,20*	-0,35**	-0,50**	-0,46**	-0,47**	-0,31*	-0,20
Staphylococcus epidermidis	-0,18	-0,01	-0,02	-0,28*	-0,24*	-0,02	-0,08	-0,07	0,09	0,07
Streptococcus	-0,31	-0,18	-0,48**	-0,02	0,08	-0,28*	-0,41**	-0,41**	-0,23	-0,24
Enterococcus	-0,27	0,17	0,003	-0,42**	0,32*	-0,31**	0,016	0,02	-0,03	-0,009
Acinetobacter	-0,17	0,23	-0,62**	0,003	-0,52**	-0,02	-0,51**	-0,27**	-0,27	-0,40**
Escherichia coli	-0,31	-0,01	-0,06	-0,61**	-0,06	-0,07	-0,06	-0,16	0,03	-0,04
Corynebacterium	-0,13	-0,15	-0,15	-0,15	-0,15	-0,15	-0,23*	-0,13	-0,18	-0,16
Klebsiella	0,11	0,26	-0,48**	-0,48**	-0,32*	-0,12	-0,15	-0,45	-0,31	-0,33*
Proteus	-0,31	-0,16	-0,02	-0,41*	-0,02	-0,02	-0,05	-0,36*	-0,05	-0,03
Enterobacter cloacae	-0,26	-0,08	-0,50**	-0,02	-0,45**	-0,15	-0,45**	-0,53**	-0,35*	-0,39**
Propionibacter	0,07	0,02	-0,41*	-0,15	0,08	-0,11	-0,38*	-0,34*	-0,34	-0,33*
Citrobacter	0,02	0,02	-0,41*	0,05	-0,12	-0,18	-0,38*	-0,32	-0,31	-0,27
Clostridium	-0,13	0,01	-0,68**	-0,38**	-0,24	-0,18	-0,54	-0,66**	-0,51**	-0,39**
Peptococcus	-0,02	-0,27	-0,02	-0,02	-0,02	-0,24	-0,21	-0,15	-0,13	0,07
Bacteroides	-0,07	0,20	-0,03	-0,03	-0,03	-0,03	-0,13	-0,14	-0,05	-0,05
Candida	-0,34*	-0,24	-0,72**	-0,13	-0,10	-0,52**	-0,68**	-0,18	-0,59**	-0,55**

*-p<0,05; **-p<0,01

Было установлено, что между экспрессией большинства TLR и количеством различных видов условно-патогенных микроорганизмов наблюдалась отрицательная корреляционная связь, что подтверждает роль снижения экспрессии сигнальных рецепторов врожденного иммунитета в активации условно-патогенной флоры.

Не было выявлено достоверных различий уровней плацентарного лактогена, прогестерона и эстриола в сыворотке крови во время беременности у пациенток с эндометритом и в контроле, однако наблюдалась положительная умеренная корреляционная связь между экспрессией TLR1 и концентрацией в сыворотке крови эстрадиола и прогестерона ($R=0,41$; $p<0,05$ и $R=0,35$; $p<0,05$).

Была выявлена взаимосвязь между экспрессией TLR в цервикальном канале матери и состоянием новорожденного при рождении и в течение неонатального периода. Было показано, что экспрессия TLR2 и TLR9 имела слабую положительную корреляционную связь с оценкой по шкале Апгар на 5-й минуте после родов ($R=0,27$; $p=0,036$ и $R=0,22$; $p=0,01$ соответственно). Достоверных различий с оценкой по Апгар на 1-й минуте выявлено не было.

Длительность госпитализации новорожденных, в том числе включая Пэтап выхаживания, имела умеренную отрицательную корреляционную связь с экспрессией бактериальных сигнальных рецепторов TLR1 ($R=-0,40$; $p<0,01$), TLR2 ($R=-0,30$; $P<0,05$) и TLR10 ($R=-0,30$; $p<0,01$) (табл. 9). Кроме того, умеренная отрицательная корреляционная связь была выявлена с TLR7, лигандом для которого является вирусная РНК ($R=-0,39$; $p<0,01$). Наблюдалась также слабая достоверная корреляционная связь с экспрессией TLR3, активируемой двухцепочечной вирусной РНК ($R=-0,19$; $p<0,05$).

Также был проведен корреляционный анализ между экспрессией TLR 1-10 и наличием заболеваний у новорожденного (табл. 10). Была выявлена слабая отрицательная обратная корреляционная связь между реализацией ВУИ у новорожденного и экспрессией TLR6 ($R=-0,19$; $p<0,05$), TLR9 ($R=-0,21$; $p<0,05$) и TLR10 ($R=-0,34$; $p<0,05$).

Также отрицательная обратная связь отмечалась между гипоксической энцефалопатией и экспрессией TLR3 ($R=-0,28$; $p<0,05$) и TLR7 ($R=-0,28$; $p<0,05$).

Отсутствие заболеваний у новорожденных, напротив, имело слабую положительную корреляционную связь с экспрессией ряда TLR в цервикальном канале матери, в частности, с TLR3 ($R=0,27$; $p<0,05$), TLR6 ($R=0,18$; $p<0,05$) и TLR10 ($R=0,25$; $p<0,05$).

Таким образом, сниженная экспрессия TLR является фактором, способствующим активации собственной условно-патогенной флоры и возникновению инфекционно-воспалительных осложнений у матери и новорожденного. Напротив, увеличение экспрессии TLR можно

рассматривать как протективный фактор, препятствующий развитию этих осложнений.

Таблица 9

Корреляция между экспрессией TLR в цервикальном канале и длительностью госпитализации новорожденных, в том числе на II этапе выхаживания (n=85), критерий Спирмена

Экспрессия TLR	R	p
TLR1	-0,40	0,006
TLR2	-0,30	0,027
TLR3	-0,19	0,034
TLR4	0,23	0,10
TLR5	0,28	0,06
TLR6	-0,22	0,10
TLR7	-0,39	0,001
TLR8	-0,14	0,17
TLR9	-0,03	0,73
TLR10	-0,30	0,003

Таблица 10

Корреляция между экспрессией TLR в цервикальном канале и заболеваниями новорожденных (n=85), бисериальная корреляция

Признак	Здоровый новорожденный	Реализация ВУИ	Гипоксическая энцефалопатия	СЗРП I-II ст.	Обвитие пуповины вокруг шеи плода
TLR1	-0,11	0,05	-0,04	0,14	0,24
TLR2	-0,07	-0,12	0,06	0,03	0,15
TLR3	0,27*	-0,1	-0,28*	0,09	0,11
TLR4	-0,12	0,01	0,05	0,14	-0,04
TLR5	-0,14	0,04	0,11	-0,11	0,02
TLR6	0,18*	-0,19*	-0,14	0,02	0,08
TLR7	0,17	-0,16	-0,28*	0,01	0,14
TLR8	0,03	0,01	0,21	-0,02	0,008
TLR9	-0,16	-0,21*	0,06	0,02	-0,1
TLR10	0,25*	-0,34*	-0,17	-0,02	0,13

*- p<0,05

***Возможности иммуннокоррекции для профилактики и лечения
послеродового эндометрита***

Следующей задачей работы была разработка способа профилактики послеродового эндометрита, основанный на коррекции экспрессии TLR, у пациенток высокой степенью инфекционного риска. В связи со способностью нормальной микрофлоры стимулировать экспрессию Толл-подобных рецепторов, лигандами которых являются бактериальные структуры, в качестве препарата для профилактики послеродового эндометрита был использован комплексный препарат (КП), содержащий лиофилизат ацидофильных лактобактерий (50 мг) и эстриол (30 мкг).

Было установлено, что после интравагинального применения КП наблюдалось достоверное снижение количества пациенток, половые пути которых были контаминированы эпидермальным стафилококком ($61,8 \pm 8,3\%$ до лечения и $38,2 \pm 8,3\%$ после лечения, $p < 0,05$) и пептококком ($11,8 \pm 5,5\%$ до лечения и полная элиминация после лечения, $p < 0,05$) (табл. 11).

Таблица 11

Особенности микробиоценоза половых путей на поздних сроках беременности на фоне применения КП, содержащего лиофилизат ацидофильных лактобактерий и эстриол, % ($P \pm p$)

Инфекционный агент	Беременность высокой степени инфекционного риска (n=34)	
	До использования КП	После использования КП
Lactobacillus	88,2 $\pm$ 5,5	91,2 $\pm$ 4,9
Bifidobacterium	58,8 $\pm$ 8,44	67,7 $\pm$ 8,0
Staphylococcus aureus	17,7 $\pm$ 6,5	14,7 $\pm$ 6,1
Staphylococcus epidermidis	61,8$\pm$8,3*	38,2$\pm$8,3
Streptococcus	2,9 $\pm$ 2,9	0,00 $\pm$ 0,00
Enterococcus	20,6 $\pm$ 6,9	11,8 $\pm$ 5,5
Acinetobacter	5,9 $\pm$ 4,0	2,9 $\pm$ 2,9
Escherichia coli	14,7 $\pm$ 6,1	17,7 $\pm$ 6,5
Corynebacterium	2,9 $\pm$ 2,9	0,00 $\pm$ 0,00
Klebsiella	2,9 $\pm$ 2,9	0,00 $\pm$ 0,00
Proteus	2,9 $\pm$ 2,9	2,9 $\pm$ 2,9
Enterobacter cloacae	5,9 $\pm$ 4,0	0,00 $\pm$ 0,00
Clostridium	2,9 $\pm$ 2,9	2,9 $\pm$ 2,9
Peptococcus	11,8$\pm$5,5*	0,00$\pm$0,00
Bacteroides	2,9 $\pm$ 2,9	0,00 $\pm$ 0,00
Candida	5,9 $\pm$ 4,0	2,9 $\pm$ 2,9

* - $p < 0,05$

Количество женщин, у которых выявлялись нормальные представители микробной флоры - лакто- и бифидобактерии, на фоне применения КП имело тенденцию к увеличению, которое, однако, не было достоверным. При анализе бактериальной обсемененности по методу Коха было установлено, что наблюдалось снижение концентрации эпидермального и золотистого стафилококков, клебсиеллы, кишечной палочки, пептококка на 2-3 порядка ($p<0,05$).

Было установлено, что после интравагинального применения КП, содержащего лиофилизат ацидофильных лактобактерий и эстриол, наблюдалось достоверное увеличение экспрессии TLR5 [0,0021 (0,00086; 0,0260) против 0,0080 (0,0006; 0,0480) после лечения, $p<0,05$] и TLR10 [6,39 (0,79; 26,91) против 180,70 (20,85; 615,23), $p<0,05$].

Данный факт может свидетельствовать о возможном протективном действии препаратов эубиотиков при акушерской инфекционной патологии вследствие стимуляции иммунного ответа.

Таблица 12

Особенности экспрессии Толл-подобных рецепторов, лигандами которых являются бактериальные структуры, до и после применения (КП), содержащего лиофилизат ацидофильных лактобактерий и эстриол (n=34), относительные единицы

Гены	До применения Гинофлора-Э	После применения Гинофлора-Э
TLR1	0,0001 (0,00086; 0,0260)	0,0002 (0,00001; 0,00080)
TLR2	1,37 (0,32; 3,24)	1,06 (0,10; 7,11)
TLR4	0,329560 (0,039145; 0,257920)	0,243948 (0,009099; 0,158219)
TLR5	0,0021 (0,00086; 0,0260) *	0,0080 (0,0006; 0,0480)
TLR9	5,87 (1,07; 16,91)	12,77 (4,65; 40,50)
TLR10	6,39 (0,79; 26,91) *	180,70 (20,85; 615,23)

* - $p<0,05$

На основании полученных результатов был разработан алгоритм ведения пациенток в зависимости от уровня экспрессии TLR4, TLR5 и белка их сигнального пути NF-kB (табл. 13).

При снижении экспрессии одного или более показателя (TLR4<1,24, TLR 5<0,016, NF-kB<0,000234) в эпителии цервикального канала на поздних сроках беременности женщина может быть отнесена к группе высокого риска по развитию послеродовых ГСЗ. Во время беременности ей показано назначение интравагинальной терапии КП, содержащим лиофилизат ацидофильных лактобактерий и эстриол, по 1 свече 1 раз в сутки в течение 6 дней. При экспрессии TLR4>1,24, TLR5>0,016, NF-kB>0,000234 прогнозируется нормальное течение послеродового периода.

На 3 сутки после родов при снижении одного или более показателя (TLR4<0,52, TLR5<0,103, NF-kB<0,00108) прогнозируется развитие

послеродового эндометрита и целесообразно назначение антибактериальной терапии в соответствии с результатами бактериологического исследования. При величине экспрессии $TLR4 > 0,52$, $TLR5 > 0,103$, $NF-kB > 0,00108$ прогнозируется нормальное течение послеродового периода.

Таблица 13

Алгоритм ведения пациенток в зависимости от уровня экспрессии $TLR4$, $TLR5$ и $NF-kB$

Беременность 38-41 нед.		3-4 сутки после родов	
Экспрессия $TLR4 < 1,24$ $TLR5 < 0,016$ $NF-kB < 0,000234$	Экспрессия $TLR4 > 1,24$ $TLR5 > 0,016$ $NF-kB > 0,000234$	Экспрессия $TLR4 < 0,52$ $TLR5 < 0,103$ $NF-kB < 0,00108$	Экспрессия $TLR4 > 0,52$ $TLR5 > 0,103$ $NF-kB > 0,00108$
Прогнозируется эндометрит	Прогнозируется нормальное течение послеродового периода	Прогнозируется эндометрит	Прогнозируется нормальное течение послеродового периода
Комплексная терапия с использованием эубиотиков интравагинально 1р/д 6 дней	—	Антибактериальная терапия в соответствии с результатами бактериологического исследования	—

Была проанализирована эффективность использования данного способа прогнозирования послеродового эндометрита во время беременности по сравнению с его прогнозированием на основании клинико-лабораторных данных. Среди 85 беременных из группы высокой степени инфекционного риска, выделенных на основании анамнестических, клинических данных и результатов лабораторных и инструментальных методов исследования, послеродовый эндометрит развился у 21 пациентки ($24,71 \pm 4,68\%$).

У 31 пациентки от общего количества беременных группы высокого инфекционного риска наблюдалось снижение экспрессии $TLR4$, $TLR5$ и $NF-kB$ ниже нормальных значений. Из них послеродовый эндометрит развился у 21 пациентки ($67,74 \pm 8,40\%$), что было достоверно выше, чем при использовании только клинических данных ($p < 0,01$).

Таким образом, предлагаемый метод позволяет повысить эффективность прогнозирования послеродового эндометрита на $43,03\%$.

Эффективность лечения оценивали на основании сравнения групп высокой степени инфекционного риска III и IV ($n=85$), не получавших КП, содержащий лиофилизат ацидофильных лактобактерий и эстриол, с группой V ($n=34$), которой проводилась комплексная профилактика с использованием интравагинальных эубиотиков. После профилактики КП в послеродовом периоде только у одной пациентки ($2,9 \pm 2,9\%$) развился послеродовый эндометрит, в то время как из 85 пациенток группы

сравнения (III и IV группа) эндометрит развился у 21 женщины ($24,7 \pm 4,7\%$) ($p < 0,05$). Таким образом, использование КП, содержащего лиофилизат ацидофильных лактобактерий и эстриол, в профилактике послеродовых ГСЗ у пациенток высокой степени инфекционного риска позволяет снизить частоту развития послеродового эндометрита с $24,7 \pm 4,7\%$ до $2,9 \pm 2,9\%$ (на $21,8\%$).

Показано, что прогнозирование развития и самопроизвольных выкидышей, и послеродовых гнойно-септических осложнений на основании только клинических данных малоинформативно. Гистологическое исследование, обладающее большой диагностической ценностью, не может быть использовано в качестве прогностического метода, так как выполняется *postfactum*. Экспрессия же TLR позволяет спрогнозировать развитие данных осложнений на доклинической стадии, что особенно важно на амбулаторном этапе и в условиях ранней выписки женщины из стационара. Разработанный комплекс мер профилактики и ранней диагностики осложнений позволит снизить частоту развития этой группы заболеваний, тем самым способствуя сохранению репродуктивного здоровья женщины.

Всё вышеизложенное позволяет говорить о новом направлении в прогнозировании и ранней диагностике инфекционно-воспалительных осложнений гестационного процесса, преимуществом которого является эффективность и высокая специфичность, что позволяет своевременно использовать соответствующие методы профилактики. Полученные результаты делают возможным использование данного способа и в других отраслях медицины. Это делает перспективным дальнейшее изучение данного направления диагностики и иммунокоррекции и внедрение его в широкую клиническую практику.

Выводы.

1. В Белгородской области частота выкидышей на сроке до 12 недель среди всех женщин, находившихся на учете в женских консультациях, имеет тенденцию к росту до $1,1-1,3\%$ в год (в 2010 – 2013 гг.). Частота выкидышей на сроке от 12 до 21 недели беременности увеличивается ежегодно до $0,13\%$. Частота послеродовых эндометритов увеличивается на $0,2-0,3\%$ в год.

2. Социально-биологическими факторами риска невынашивания беременности инфекционного генеза являются: самопроизвольные прерывания беременности в анамнезе, аллергические реакции на медикаменты. Факторами риска развития послеродового эндометрита являются низкая масса тела пациентки, удлинение III периода родов,

увеличение длительности кесарева сечения (в среднем - на 22 мин.) и объема кровопотери (при оперативном родоразрешении - в среднем на 100 мл, в родах через естественные родовые пути – на 45 мл).

3. У пациенток с самопроизвольным прерыванием беременности ранних сроков инфекционного генеза микробиоценоз половых путей характеризуется преобладанием кокковой флоры ($35,1 \pm 6,3\%$ против $8,8 \pm 3,8\%$ в контроле). У $59,65 \pm 6,50\%$ пациенток с невынашиванием беременности ранних сроков наблюдаются признаки хориодецидуита в эндометрии и трофобласте. Наиболее значимым этиологическим фактором инфекционно-воспалительных осложнений заболеваний женских половых органов послеродового периода является неспецифическая микрофлора половых путей: эпидермальный стафилококк, выявляемый в 1,7 раза чаще, чем при неосложненном течении пуэрперия, и клебсиелла, выявляемая в 21 раз чаще. При гистологическом исследовании плаценты у $71,43 \pm 9,86\%$ пациенток с эндометритом наблюдаются признаки хориодецидуита и амниохориодецидуита.

4. Развитие инфекционно-воспалительных осложнений во время беременности и послеродовом периоде связано с состоянием сигнальных рецепторов системы врожденного иммунитета (TLR).

5. В патогенезе самопроизвольных выкидышей ранних сроков важное значение играет избыточная индукция иммунного ответа, которая реализуется в виде повышения экспрессии сигнальных рецепторов системы врожденного иммунитета. У пациенток с невынашиванием установлено увеличение экспрессии мРНК TLR1 (в 50 раз), TLR2 (в 11 раз), TLR4 (в 7 раз) и TLR10 (в 21 раз). Это сопровождается увеличением экспрессии IDO (в 2,9 раза). В эндометрии у пациенток с самопроизвольными выкидышами происходит стимуляция экспрессии TLR3 (в 1,65 раза) с одновременным снижением TLR4 (в 1,5 раза), TLR6 (в 115 раз) и TLR8 (в 1,85 раза). В эндометрии у женщин с невынашиванием наблюдается снижение в 3,6 раза экспрессии мРНК фермента, обеспечивающего распад простагландинов – HPDG, при нормальной экспрессии COX-2, увеличение в 6,5 раза экспрессии мРНК фермента апоптоза CASP-3 α , имеющей обратную корреляционную связь с экспрессией мРНК TLR6 ($R=-0,52$; $p=0,000057$).

6. В патогенезе послеродового эндометрита важную роль играет снижение местной иммунореактивности, обеспечивающее активацию собственной условно-патогенной флоры. У пациенток, угрожаемых по развитию послеродового эндометрита, на поздних сроках беременности отмечается уменьшение экспрессии TLR4 (в 3,4 раза), TLR5 (в 28 раз) и NF-kB (в 20 раз). Снижение экспрессии TLR 3-10 в цервикальном канале приводит к увеличению бактериальной обсемененности женских половых путей.

7. Назначение эубиотиков приводит к уменьшению бактериальной обсемененности условно-патогенными микроорганизмами, способствует увеличению экспрессии TLR5 (в 3,9 раза) и TLR10 (в 28,3 раза), что снижает риск возникновения послеродового эндометрита.

8. Предлагаемый способ профилактики послеродового эндометрита позволяет повысить эффективность прогнозирования послеродового эндометрита с 24,7% до 67,7% (на 43,03%). Способ, основанный на комплексной терапии с интравагинальным введением эубиотиков, снижает частоту его возникновения с $24,7 \pm 4,7\%$ до $2,9 \pm 2,9\%$ (на 21,8%).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. С целью прогноза развития невынашивания беременности ранних сроков у пациенток высокой степени риска (невынашивание в анамнезе) рекомендуется использовать способ, заключающийся в определении экспрессии COX-2 и CASP-3α в эпителии цервикального канала на сроке беременности 6-10 недель. Информативность способа составляет 91,2%. Вероятность самопроизвольного прерывания беременности рассчитывают по предложенной формуле: $Y = a_1x_1 + a_2x_2 + C$, где a – коэффициенты из таблицы 6, x – значение признака, C – константа, y – значение, по которому мы можем отнести женщину в одну или другую группу. Вероятность возникновения самопроизвольного прерывания беременности вычисляется по формуле: $P = e^y / 1 + e^y$.

2. Беременных на сроке 38-39 недель из группы риска развития инфекционно-воспалительных осложнений и всех пациенток на 3 сутки послеродового периода рекомендуется обследовать разработанным способом определения экспрессии TLR4, TLR5 и белка их сигнального пути NF-κB. Экспрессию вышеуказанных факторов оценивают в эпителии цервикального канала. При снижении экспрессии одного или более показателя ($TLR4 < 1,24$, $TLR5 < 0,016$, $NF-\kappa B < 0,000234$) в эпителии цервикального канала на поздних сроках беременности женщину относят к группе высокого риска по развитию ГСЗ, поэтому ей назначается комплексная терапия с интравагинальным введением эубиотиков. При экспрессии $TLR4 > 1,24$, $TLR5 > 0,016$, $NF-\kappa B > 0,000234$ прогнозируется нормальное течение послеродового периода. На 3 сутки после родов при величине экспрессии $TLR4 < 0,52$, $TLR5 < 0,103$, $NF-\kappa B < 0,00108$ прогнозируется развитие послеродового эндометрита и целесообразно назначение антибактериальной терапии в соответствии с результатами бактериологического исследования. При величине экспрессии $TLR4 > 0,52$, $TLR5 > 0,103$, $NF-\kappa B > 0,00108$ прогнозируется нормальное течение послеродового периода.

3. С целью коррекции экспрессии TLR4, TLR5 и NF-κB у беременных, угрожаемых по развитию послеродового эндометрита,

необходимо использовать интравагинальные эубиотики. На сроке 38-39 недель при выявлении высокого риска послеродовых ГСЗ назначают КП, содержащий лиофилизат ацидофильных лактобактерий и эстриол, по 1 свече в сутки в течение 6 дней в сочетании с антибактериальной терапией в послеродовом периоде. При сниженной экспрессии TLR4, TLR5 и NF- κ B в послеродовом периоде целесообразно назначение антибактериальной терапии в стандартном режиме в соответствии с результатами бактериологического исследования.

Список работ, опубликованных по теме диссертации:

1. Врожденный иммунитет женских половых путей и его гормональная регуляция (мини-обзор) / **О. П. Лебедева**, П. В. Калущкий, С. П. Пахомов, М. И. Чурносков, П. А. Карпов // Науч. ведомости Белгор. гос. ун-та. Серия Медицина. Фармация. – 2009. – № 12(67). – С. 25–30.
2. Анализ послеродовых гнойно-септических осложнений в Белгородском перинатальном центре ОКБ Св. Иоасафа / Н.И.Самборская, **О. П. Лебедева**, С.П.Пахомов, О.А.Родяшина, З.К.Липшеева, Н.К. Москаленко // Мать и дитя : материалы XI Всерос. науч. форума, г. Москва, 28 сент.–1 окт. 2010 г. – Москва, 2010. – С. 144–145.
3. Антимикробные пептиды – первая линия антиинфекционной защиты женских половых путей / **О. П. Лебедева**, Н.А. Рудых, И.С.Полякова, С.П.Пахомов, М.И.Чурносков, М.И. Самборская // Науч. ведомости Белгор. гос. ун-та. Серия Медицина Фармация. – 2010. – №22(93), вып. 12. – С. 25–30.
4. Толл-подобные рецепторы женского репродуктивного тракта и их лиганды / **О. П. Лебедева**, П.В.Калущкий, С.П.Пахомов, М.И.Чурносков, П.А.Карпов, Н.И. Самборская // Науч. ведомости Белгор. гос. ун-та. Серия Медицина Фармация. – 2010. – №22(93), вып. 12. – С. 31–35.
5. Социально-биологическая характеристика женщин с невынашиванием беременности в Белгородской области / А.Ю.Иванова, С.П.Пахомов, **О. П. Лебедева**, З.М. Ледовская // Вестник РГМУ. – 2011. – №1. – С. 30.
6. Role of Toll-like Receptors in Development of Postpartum Endometritis/ **O. Lebedeva**, N.Shamborskaya, S.Pakhomov, M.Churnosov, P.Kalutsky, R.Qirko, P.Karpov, P.Dovgiy // 15thInternational Congress of Mucosal Immunology (ICMI) Abstract Supplement, July 5–9, 2011, Paris, France. – Paris, 2011. – P. 155.
7. Роль MyD88-зависимого пути передачи сигнала от Толл-подобных рецепторов в патогенезе послеродового эндометрита / **О. П. Лебедева**, Н.И.Самборская, О.Н.Ивашова, С.П. Пахомов, М.И.Чурносков, П.В.Калущкий, П.Г.Довгий // Мать и дитя : материалы XII Всерос. науч. форума, г. Москва, 27–30 сент. 2011 г. – Москва, 2011. – С. 110.

8. Проблемы невынашивания беременности в Белгородской области / А. Ю.Иванова, С.П.Пахомов, О.В.Головченко, **О. П. Лебедева**// Науч. ведомости Белгор. гос. ун-та. Серия Медицина. Фармация. – 2011. – № 22(117), вып. 16. – С. 128–132.
9. Роль системы врожденного иммунитета в патогенезе послеродового эндометрита / **О. П. Лебедева**, Н.И.Самборская, О.Н.Ивашова, С.П.Пахомов, М.И.Чурносков, П.В.Калуцкий, З.К.Липшеева, О.А.Ерофеева, Н.К.Москаленко, П.Г. Довгий // Бюллетень ФЦСКЭ им. В.В. Алмазова. – 2011. – Окт. – С. 105.
10. Роль системы врожденного иммунитета, генетических факторов и антиоксидантных ферментов в патогенезе послеродового эндометрита / **О. П. Лебедева**, М.И.Самборская, В.Ю.Башмаков, С.П.Пахомов, В.Н.Попов, М.И.Чурносков, П.В.Калуцкий, О.Н.Ивашова, П.Г.Довгий, П.А. Карпов // Науч. ведомости Белгор. гос. ун-та. Серия Медицина Фармация. – 2011. – № 16(111). – С. 95–99.
11. Особенности влагалищного микробиоценоза у пациенток с высоким риском развития послеродового эндометрита / **О. П. Лебедева**, Н.И.Самборская, О.Н.Ивашова, С.П.Пахомов, П.В.Калуцкий, Г.А.Тафинцева, Е.А.Бирюкова, М.А. Цуркина // Проблемы репродукции : материалы VI Междунар. конгр. по репродуктивной медицине(Москва, 17–20 янв. 2012 г.). – Москва, 2012. – С. 76–77.
12. Роль Толл-подобных рецепторов в патогенезе послеродового эндометрита / **О. П. Лебедева**, Н.И.Самборская, С.П.Пахомов, М.И.Чурносков, В.Н.Попов, П.В.Калуцкий, О.Н.Ивашова, Н.А.Рудых, И.Н. Полякова // Акушерство и гинекология. – 2012. – №1. – С. 54–56.
13. Особенности микробиоценоза половых путей у беременных, угрожаемых по развитию послеродового эндометрита [Электронный ресурс] / Н. И. Самборская, **О. П. Лебедева**, С. П. Пахомов, О. Н. Ивашова, П. В. Калуцкий, Г. А. Тафинцева // Медицина и образование в Сибири. – 2012. – № 2. – Режим доступа: http://www.ngmu.ru/cozo/mos/article/text_full.php?id=654
14. Роль Толл-подобных рецепторов врожденного иммунитета в развитии акушерской и гинекологической патологии / **О. П. Лебедева**, С.П.Пахомов, П.В.Калуцкий, П.А.Карпов, М.И.Чурносков, В.Н. Попов // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2012. – №1. – С.19–26.
15. The role of Toll-like receptor 2 in pathogenesis of miscarriages / **O. Lebedeva**, S.Pakhomov, N.Starceva, O. Ivashova // Abstract supplement of 15-th World Congress of reproductive immunology, Florence, Italy, 7–10 March 2012. – Florence, 2012. – P. 45.
16. Low expression of NF-kB and superoxide dismutase as a risk factor of postpartum endometritis / **O. Lebedeva**, N. Samborskaya, S. Pakhomov, O. Ivashova, V. Bashmakov, V. Popov, M. Churnosov, P. Kalutsky//Abstract

supplement of 15-th World Congress of reproductive immunology, Florence, Italy, 7–10 March 2012. – Florence, 2012. – P. 122.

17. Использование гинофлора для коррекции влагалищного микробиоценоза на поздних сроках беременности / Ю.А.Склярова, О.Н.Ивашова, Н.И.Самборская, **О. П. Лебедева**, Е.А. Марущенко, К.Г. Маслов // Репродуктивная медицина – взгляд молодых : материалы III ежегод.науч. конф. молодых ученых и специалистов, г. Санкт-Петербург, 20 апр. 2012 г. – Санкт-Петербург, 2012. – С. 46.

18. Использование интравагинальных эубиотиков для профилактики послеродового эндометрита / О.Н.Ивашова, Н.И.Самборская, **О. П. Лебедева**, Ю.А. Кузнецова // Репродуктивная медицина – взгляд молодых : материалы III ежегод.науч. конф. молодых ученых и специалистов, г. Санкт-Петербург, 20 апр. 2012 г. – Санкт-Петербург, 2012. –С. 21–22.

19. Роль Толл-подобных рецепторов 2 и 4 в развитии невынашивания беременности ранних сроков/ С.П.Пахомов, **О. П. Лебедева**, О.Н.Ивашова, Н.Ю. Старцева // Таврический медико-биологический вестник. – 2012. – Т.15, №2, ч.2. – С. 326.

20. Индоламин-2,3-диоксигеназа в патогенезе невынашивания беременности / С.П.Пахомов, **О. П. Лебедева**, О.Н.Ивашова, Н.Ю. Старцева // Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии : материалы V Общерос. семинара, 8–11 сент. 2012 г., Сочи. – Москва, 2012. – С.106–107.

21. Толл-подобный рецептор 10 в патогенезе невынашивания беременности ранних сроков / С.П.Пахомов, **О. П. Лебедева**, О.Н.Ивашова, Н.Ю. Старцева // Мать и дитя : материалы XIII Всерос.науч. форума, г. Москва, 25–28 сент. 2012 г. – С. 144–145.

22. Особенности экспрессии Толл-подобных рецепторов, лигандами которых являются нуклеиновые кислоты, при послеродовом эндометрите / **О. П. Лебедева**, О.Н.Ивашова, Н.И.Самборская, С.П.Пахомов, М.И.Чурносков, П.В. Калущий // Российский аллергологический журнал. – 2012. – №5, вып. 1.– С. 157–159.

23. Исследование гуанидинизотионата для быстрого выделения мРНК для изучения молекулярной биоэнергетики клетки с использованием полимеразной цепной реакции / М.Н.Агафонова, В.Ю.Башмаков, Е.В.Костромичева, И.В.Кубаланов, **О. П. Лебедева**, В.Н.Попов, Н.А.Рудых, С.С. Сиротина // Сорбционные и хроматографические процессы. – 2012. – Т. 2, вып.6. – С. 1011–1017.

24. Коррекция микробиоценоза женских половых путей на поздних сроках беременности / **О. П. Лебедева**, Н.И.Самборская, С.П.Пахомов, О.Н.Ивашова, Ю.А.Склярова, П.В.Калущий, Н.В.Сухих, Н.А.Рудых, И.С. Полякова // Вестник РУДН. Серия Медицина. – 2012. – №6. – С. 86–90.

25. **Лебедева, О. П.** Влияние интравагинальных эубиотиков на экспрессию Толл-подобных рецепторов 4 и 5 на поздних сроках беременности / О. П.

Лебедева// Российский иммунологический журнал. – 2012. – Т. 6(14), №3(1). – С. 100–101.

26. Особенности экспрессии мРНК Толл-подобных рецепторов 1, 2 и 3 при невынашивании беременности / **О. П. Лебедева**, О.Н.Ивашова, Н.Ю.Старцева, С.П.Пахомов, М.И. Чурносков // Российский иммунологический журнал. – 2012. – Т. 6(14), №3(1). – С. 119–121.

27. Послеродовый эндометрит: учеб.-метод. пособие для студ. клинических интернов, ординаторов / Н.И. Самборская, С.П. Пахомов, **О. П. Лебедева**, А.В.Нагорный – Белгород, НИУ «БелГУ». – 2012. – 56 с.

28. Распознавание возбудителей инфекций, передаваемых половым путем, через систему сигнальных рецепторов / М.И.Селиверстова, Т.К.Тарасова, **О. П. Лебедева**, С.П.Пахомов, М.И. Чурносков // Науч. ведомости Белгор. гос. ун-та.Серия Медицина. Фармация. – 2012. – № 10 (129), вып. 18. – С. 12–18.

29. Экспрессия индоламин-2,3-диоксигеназы у пациенток с самопроизвольными выкидышами ранних сроков / **О. П. Лебедева**, Н.Ю.Старцева, С.П.Пахомов, О.Н.Ивашова, М.И.Чурносков // Проблемы репродукции. – 2012. – №5. – С. 112–114.

30. Complex of Toll-like receptors 1, 2, 4 and 10 involved to pathogenesis of early miscarriages / **O. P. Lebedeva**, S.P.Pakhomov, N.Y.Starceva, O.N.Ivashova, M.I.Churnosov // Abstract book of 17-th World Congress on Controversies in Obstetrics, gynecology and infertility, Lisbon, Portugal, 8–11 Nov. 2012. – Lisbon, 2012. – P.77.

31. Expression of Toll-like receptor 3 is low in cases of postpartum endometritis/ O.Ivashova, **O. Lebedeva**, N.Samborskaya, S. Pakhomov// Abstract book of 17-th World Congress on Controversies in Obstetrics, gynecology and infertility, Lisbon, Portugal, 8–11 Nov. 2012. – Lisbon , 2012. – P.294.

32. Экспрессия мРНК гидроксипростагландиндегидрогеназы при невынашивании беременности / Н.Ю.Старцева, О.Н.Ивашова, **О. П. Лебедева**, С.П. Пахомов // Постгеномные методы анализа в биологии, лабораторной и клинической медицине : материалы III междунар. науч.-практ. конф., 22–24 ноября 2012 г., Казань. – С.356–357.

33. Экспрессия Толл-подобного рецептора-3 в эндометрии при невынашивании беременности ранних сроков / **О. П. Лебедева**, Н. Ю. Старцева, С. П. Пахомов, О. Н. Ивашова, М. И. Чурносков, Ю. М. Кузнецова // Материалы VII междунар. конгресса по репродуктивной медицине(21–24 янв. 2013 г.,Москва). – Москва, 2013. – С. 123–124.

34. Способ ранней диагностики послеродового эндометрита : пат. 2477861 Рос. Федерация : RU 2 477 861 C1 / **О. П.Лебедева**, С. П.Пахомов, М. И.Чурносков, В. Н.Попов, Д. Н.Федорин, П. В.Калуцкий, Н. И.Самборская, О. Н.Ивашова, П. В. Довгий; заявитель и патентообладатель ФГАОУ ВПО «Белгородский государственный национальный исследовательский

университет» – № 2011146661 ; заявл. 18.11.11. ; опубл. 20.03.13, Бюл. № 8. – 3 с.

35. Expression of TLR 1-10 and caspase-3 α at women with early miscarriages / **O. Lebedeva**, S. Pakhomov, O. Ivashova, Y. Kuznetsova, N. Starceva, M. Churnosov, E. Kuznichenko // *Giornale Italiano di Ostetrica e Ginecologia*. – 2013. – №1. – P. 270–271.

36. Placental function and fetus condition depending from Toll-like receptors expression in female reproductive tract in late pregnancy / **O. P. Lebedeva**, S. P. Pakhomov, O. N. Ivashova, I. K. Aristova, Y. M. Kuznetsova, M. I. Churnosov, P. V. Kalutsky // *Journal of Perinatal Medicine*. – 2013. – Vol. 6. – P. 1288.

37. Expression of cyclooxygenase-2 and hydroxyprostaglandin dehydrogenase in endometrium at women with miscarriages / **O. P. Lebedeva**, S. P. Pakhomov, O. N. Ivashova, N. Y. Starceva, Y. M. Kuznetsova, M. I. Churnosov // *Journal of Perinatal Medicine*. – 2013. – Vol. 6. – P. 1735.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВУИ – внутриутробное инфицирование

ГСЗ – гнойно-септические заболевания

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

ЗППП – заболевания, передающиеся половым путем

ИФА – иммуноферментный анализ

кДНК – комплиментарная дезоксирибонуклеиновая кислота

КП – комплексный препарат, содержащий 50 мг лиофилизата ацидофильных лактобактерий и 30 мкг эстриола

мРНК – матричная рибонуклеиновая кислота

ПЦР – полимеразная цепная реакция

РНК – рибонуклеиновая кислота

СЗРП – синдром задержки роста плода

CASP-3 α – каспаза-3 α

CASP-3 α E – каспаза-3 α в эндометрии

COX-2 - циклооксигеназа-2

COX-2E - циклооксигеназа-2 в эндометрии

IDO – индоламин - 2,3 – диоксигеназа

IDO E – индоламин - 2,3 – диоксигеназа в эндометрии

HPDG – гидроксипростагландиндегидрогеназа

HPDGE – гидроксипростагландиндегидрогеназа в эндометрии

MyD88- миелоидный фактор дифференцировки 88

NF-kB – нуклеарный фактор-kB

TLR – Толл-подобные рецепторы

TLRE – Толл-подобные рецепторы в эндометрии

Аннотация

Лебедева Ольга Петровна

**«Прогнозирование, ранняя диагностика и обоснование профилактики
инфекционно-воспалительных осложнений гестационного процесса»**

Диссертационное исследование посвящено разработке системы прогнозирования, ранней диагностики и профилактики инфекционно-воспалительных осложнений во время беременности и в послеродовом периоде, основанной на определении и коррекции нарушений местного иммунного ответа. Проанализирована частота инфекционно-воспалительных заболеваний женщин репродуктивного возраста, родильниц и новорожденных по Белгородской области в 2009-2013 гг. Обследованы 223 пациентки на ранних и поздних сроках беременности, а также на 3 сутки послеродового периода. Установлены новые механизмы патогенеза невынашивания беременности ранних сроков инфекционно-воспалительного генеза, а также послеродового эндометрита, ведущим из которых является снижение экспрессии сигнальных рецепторов врожденного иммунитета. Разработаны и внедрены способы прогнозирования и профилактики инфекционно-воспалительных осложнений гестационного процесса. Полученные результаты позволяют говорить о новом направлении индивидуальной доклинической диагностики и профилактики, преимуществом которого является эффективность и высокая специфичность, что позволяет внедрить его в широкую клиническую практику.

Summary

Lebedeva Olga Petrovna

"Prognosis, early diagnosis and prophylaxis of complications of gestation process, resulting from infectious inflammation"

Dissertational research is devoted to development of system of prognosis, early diagnosis and prophylaxis of infectious inflammation processes during pregnancy and postpartum period, which is based on detection and correction of alterations of local immune response. The rate of infectious complications in women of reproductive ages, puerperal patients and newborns was established. The data samples consisted of 233 patients in early and late stages of pregnancy and 3-rd day after childbirth. New mechanisms of pathogenesis of early stage miscarriages and postpartum endometritis, including decrease of pattern-recognition receptors of innate immunity, were established. New methods of prognosis and prophylaxis of infectious complications during gestation and postpartum period were developed and implemented. Resulting data of this research opens a new field of individual preclinical diagnosis and prophylaxis with high efficacy and specificity, that allows to implement it in wide clinical practice.