

Влияние функциональных запоров у беременных на состояние антиэндотоксинового иммунитета

С.Л.Окладникова

ГУ «Крымский государственный медицинский университет им. С.И.Георгиевского, кафедра внутренней медицины №2 Симферополь. Украина.

Целью настоящего исследования явилось изучение влияния функциональных запоров у беременных на некоторые показатели антиэндотоксинового иммунитета. Проведено обследование 27 беременных женщин, страдающих функциональными запорами. Обнаружено, что у беременных, длительно страдающих функциональными запорами, развиваются некоторые нарушения антиэндотоксинового иммунитета, выражающиеся высоким содержанием IgM в сыворотке, снижением уровня IgA и фагоцитарного индекса, характеризующего активность гранулоцитов периферической крови.

Ключевые слова: беременные, дисфункция толстого кишечника, антиэндотоксиновый иммунитет.

ВВЕДЕНИЕ

Изменения гормонального фона в организме женщины, наступающие в период беременности, приводят к различным функциональным расстройствам желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Наиболее частыми из них являются функциональные запоры [2, 12]. Причина данных нарушений кроется в повышении концентрации прогестерона и его метаболитов, что приводит к снижению восприимчивости мускулатуры кишечника к стимулирующим его сокращения веществам, таким как гастрин, холецистокинин, серотонин, энкефалины, субстанция P, мотилин [2, 5, 11]. Это связано с тем, что кишечник и матка имеют общую иннервацию, поэтому всякая чрезмерная активизация перистальтики кишечника может стимулировать сократительную деятельность матки, вызывая угрозу прерывания беременности. Следовательно, снижение сократительной ак-

тивности кишечника и матки, соответственно, является защитной реакцией организма матери в интересах ребенка. К сожалению, данная защитная реакция вызывает нежелательные последствия в материнском организме — функциональные запоры.

Известно, что при хронических запорах происходят существенные изменения в микрофлоре толстой кишки: снижается количество основных видов облигатных микроорганизмов (бифидобактерии, лактобациллы, бактероиды) и увеличивается количество условно-патогенных микроорганизмов (кишечная палочка, золотистый стафилококк, энтеробактерии). Длительное нарушение эвакуаторной функции толстой кишки и сопровождающие ее изменения микрофлоры могут быть причиной различных изменений в системном и местном иммунитете, что, в свою очередь, приводит к снижению резистентности к различным патогенным факторам [7]. Стенка кишечника играет роль барьера, регулирующего проникновение в общий кровоток пищевых и микробных антигенов, в том числе и эндотоксинов (ЭТ). Известно, что дистальные отделы кишечника являются естественным резервуаром грамотрицательной микрофлоры и их эндотоксинов, которые, поступая в системный кровоток в чрезмерном количестве, способны вызвать «эндотоксиновую агрессию», ведущую к самым неблагоприятным последствиям у беременных [1].

В организме человека постоянно работают ЭТ-регулирующие системы (ЭТ-связывающие и ЭТ-выделительные), обеспечивающие антиэндотоксиновый иммунитет (АЭИ) и способствующие поддержанию гомеостаза [10]. В норме благодаря барьерной функции кишечника в кровоток проникает относительно небольшое количество ЭТ, которое в системе воротной вены связывается с клетками Купфера, макрофагами, эритроцитами, липопротеидами, другими белками плазмы крови с последующей

детоксикацией в гепатоцитах [6, 9]. Согласно литературным данным, наличие толсто-кишечного стаза ведет к увеличению продукции ЭТ и возникновению транслокации кишечной микрофлоры [7], что, в свою очередь, может стать причиной развития феномена «эндотоксиновой агрессии».

В связи с тем, что состояние АЭИ у беременных изучено недостаточно, а данных о влиянии функциональных запоров на состояние этого звена иммунной системы в литературе крайне мало, было решено исследовать данную проблему.

Целью исследования было изучить влияния функциональных запоров у беременных на некоторые показатели антиэндотоксинового иммунитета.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Нами были обследованы 27 женщин с функциональными запорами, наблюдающиеся в связи с беременностью в клиническом объединении «Центр охраны материнства и детства» г.Симферополя. Средний возраст обследованных составил $27,4 \pm 4,6$ года. Срок беременности у обследованных составлял 22-38 недель. Для исследования были отобраны беременные, у которых в течение не менее 3-х месяцев наблюдалась постоянная задержка стула 3-4 дня. Из этой группы у 11 женщин функциональные запоры наблюдались и до беременности.

В качестве контроля была обследована группа беременных без какой-либо патологии и функциональных нарушений со стороны ЖКТ в количестве 23 человек со сроком гестации 20-37 недель.

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

Уровень экспрессии ЛПС-связывающих рецепторов гранулоцитами периферической крови определяли методом проточной лазерной цитофлуориметрии, используя в качестве флуоресцентного зонда конъюгат ЛПС E.Coli K235 с флуоресцеинизотиоцианатом. Антиэндоток-

синовые антитела классов А, М и G определяли методом твердофазного ИФА, применяя протоколы, разработанные в лаборатории клинической иммунологии ЦНИЛ Крымского государственного медицинского университета им. С.И. Георгиевского [3]. В качестве антигена использовали коммерческий препарат ЛПС Escherichia coli K235 (Sigma Chem. Co., USA). Уровень G-CSF определяли методом ИФА. Для определения использовались тест-системы производства ООО «Цитокин» (Россия). .. Статистический анализ полученных результатов проводили с использованием компьютерной программы Microsoft Excel 5,0.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Обследование показало, что общее состояние беременных женщин, страдающих функциональными запорами, было удовлетворительным. Беременные предъявляли жалобы исключительно на задержку стула (других жалоб не было). По результатам проведенных общеклинических анализов крови и мочи какой-либо существенной разницы между двумя группами беременных выявлено не было. Проводя лабораторные исследования, обнаружено, что у беременных с функциональными запорами отмечались изменения показателей АЭИ (табл. 1). Так, выявлено достоверно высокое содержание в сыворотке антиэндотоксинового IgM ($p < 0,05$) по сравнению с контролем, что, вероятно, связано с усилением транслокации ЛПС из просвета кишечника у беременных с функциональными запорами. Это косвенно указывает на повышение уровня эндотоксина в организме. Количество сывороточного IgA, напротив, было снижено относительно контроля ($p < 0,05$), что может объясняться повышенным потреблением секреторного IgA для укрепления кишечного барьера у беременных с нарушением эвакуаторной функции толстого кишечника на фоне физиологической супрессии специфического звена иммунитета в период гестации. Уровень IgG существенно не менялся.

В процессе исследования фагоцитарных свойств лейкоцитов было отмечено, что экспрессия рецепторов к ЛПС кишечной палочки на поверхности гранулоцитов и фагоцитарное число (т.е. количество бактерий, поглощенных одной клеткой) у беременных с функциональными запорами существенно не меняется, в то время как фагоцитарный индекс (т.е. количество клеток, участвующих в фагоцитозе, по отношению ко всем гранулоцитам) достоверно

ТАБЛИЦА 1
Показатели иммунологической реактивности
у беременных

	Группа контроля (n=23)	Беременные с запорами (n=27)
IgA (усл. ед. опт. плотн.)	0,38±0,04	0,27±0,03*
IgM (усл. ед. опт. плотн.)	0,44±0,07	0,59±0,04*
IgG (усл. ед. опт. плотн.)	0,63±0,03	0,57±0,05
Экспрессия рецепторов к ЛПС ГПК (усл. ед. флуоресц.)	0,69±0,13	0,71±0,12
Фагоцитарный индекс (% клет.)	15,9±1,9	11,2±1,1*
Фагоцитарное число (усл. ед. флуоресц.)	5,1±0,9	4,7±0,6
G-CSF (пг/мл)	13,5±3,1	9,2±2,5

Примечание: * – достоверность различий между группами (P < 0,05).

ниже 11,2±1,1% (p<0,05). В контрольной группе этот показатель равнялся 15,9±1,9%.

Уровень G-CSF у беременных, страдающих запорами, также достоверно не отличался от контрольной группы.

Известно также, что ЛПС напрямую активируют миелоцитарный росток костного мозга [6], одним из проявлений которого является мегакарицитоз и лейкоцитоз, сменяющий кратковременную лейкопению. При повторяющихся ЭТ атаках вновь развивается лейкопения (как следствие истощения резервов миелопоэза). Реакция костного мозга может реализовываться и вследствие действия колониестимулирующих факторов, освобождающихся из активированных ЭТ фибробластов и эндотелиальных клеток, которые ускоряют пролиферацию, дифференцировку и активацию фагоцитирующих клеток крови. Однако при длительной такой стимуляции, направленной, в частности, на полиморфноядерные лейкоциты, происходит их истощение, сопровождающееся снижением их основных функциональных свойств. Поэтому в этом случае в дальнейшем G-CSF возможно будет достоверно снижаться.

Из литературы известно, что гранулоциты человека представляют важную ЭТ-связывающую систему, участвующую в сложных процессах иммобилизации, транспорта и выведения ЭТ из крови и организма, а также в патогенезе ЭТ-индуцированного повреждения органов и тканей. Проникая в системный кровоток, ЛПС способствуют перераспределению гранулоцитов из циркуляторного пула в маргинальные, что обусловлено способностью ЭТ повы-

шать адгезивную активность гранулоцитов уже в первые минуты развития ЭТ агрессии [8]. Однако в дальнейшем после связывания ЛПС с клетками происходит снижение способности гранулоцитов реагировать на различные антигенные стимулы и угнетение их бактерицидной активности по отношению к разнообразным бактериальным агентам, т.е. при высоком уровне ЭТ в крови или длительном их воздействии развивается депрессия антибактериальной резистентности макроорганизма. Таким образом, можно предположить, что ЭТ, поступающие в организм беременной женщины, страдающей функциональными запорами, возможно, способствуют снижению неспецифического иммунного ответа. Согласно имеющимся литературным данным, во время беременности наблюдается супрессия специфического (приобретенного) иммунитета матери, которая не просто сопровождается, но и компенсируется активацией системы естественного (неспецифического, врожденного) иммунитета [4]. В случае развития функциональных запоров во время беременности компенсаторная активация неспецифического иммунитета развивается на недостаточном уровне, что, в свою очередь, приводит к общему снижению иммунологической реактивности организма женщины. Следовательно, развивающиеся функциональные запоры и последующая ЭТ агрессия еще больше ставят под угрозу организм беременных, делая его уязвимым для бактериальной экспансии.

ВЫВОДЫ

У беременных, длительно страдающих функциональными запорами, на фоне нормального самочувствия, удовлетворительных общеклинических анализов крови и мочи развиваются некоторые нарушения антиэндотоксинового иммунитета, выражающиеся высоким содержанием IgM в сыворотке, снижением IgA и фагоцитарного индекса, характеризующего активность гранулоцитов периферической крови.

Возможно, что вышеуказанные изменения антиэндотоксинового иммунитета в свою очередь обусловлены функциональными запорами, приводящими к изменению бактериального состава толстого кишечника, и повышенным поступлением эндотоксинов в кровь.

Несмотря на относительное благополучие и отсутствие каких-либо клинических проявлений у беременных с функциональными запорами необходимо искать пути восстановления моторики толстого кишечника и коррекции антиэндотоксинового иммунитета.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лиходед В.Г. Антиэндоксинный иммунитет в регуляции численности эшерихиозной микрофлоры кишечника / В.Г.Лиходед, В.М.Бондаренко — М.: Медицина, 2007. — 216 с.
2. Бурков С.Г. Запоры беременных: взгляд на проблему / С.Г.Бурков // РМЖ (прил. Болезни органов пищеварения). — 2006. — Т.8, №1. — С. 28-31.
3. Гордиенко А.И. Новый подход к повышению специфичности определения антител к липополисахаридам грамотрицательных бактерий методом твердофазного иммуноферментного анализа / А.И.Гордиенко // Укр. біохім. журн. — 2004. — Т.76, №6. — С. 130-135.
4. Гордієнко А.І. Патент 70193 А. Спосіб визначення антитіл до ліпополісахаридів грамнегативних бактерій / А.І.Гордієнко, В.О.Білоглазов. — Заявл. 29.12.2003; Опубл.15.09.2004. — Бюл. №9.
5. Руководство по клинической иммунологии, аллергологии, иммуногенетике, иммунофармакологии (для врачей общей клинической практики): в 2 т. / А.А.Михайленко, В.И.Коненков, Г.А.Базанов [и др.]. — М.; Тверь: Триада, 2005. — 559 с.
6. Сергиенко Е.И. Функциональные расстройства кишечника: диагностика с позиций III Римского консенсуса / Е.И.Сергиенко // Гастроэнтерология (тематический номер). — 2009. — С. 294.
7. Серов В.Н. Акушерская патология и синдром системного воспалительного ответа / В.Н.Серов / Материалы VII Российского форума «Мать и дитя». — М., 2005. — С. 229-230.
8. Субханкулова С.Ф. Клиническое значение эндотоксинемии при запорах у беременных: Автореф. ... дис. на соискание ученой степени к.мед.н.: спец. 14.00.05 / С.Ф.Субханкулова. — Казань, 2009. — 114 с.
9. Яковлев М.Ю. Эндотоксиновая агрессия как предболезнь или универсальный фактор патогенеза заболеваний человека и животных / М.Ю.Яковлев // Успехи современной биологии. — 2003. — Т.123, №1. — С. 31-40.
10. Alexander Ch. Bacterial lipopolysaccharides and innate immunity / Ch.Alexander, E.Rietschel // J. Endotoxin Research. — 2001. — Vol. 7 (3). — P. 167.
11. Andreasen A.S. Human endotoxemia as a model of systemic inflammation / A.S.Andreasen, K.S.Krabble, R.Krogh-Madsen [et al.] // Current Medicinal Chemistry. — 2008. — Vol. 15. — P. 1697-1705.
12. Bradley C.S. Constipation in Pregnancy: Prevalence, Symptoms, and Risk Factors / C.S.Bradley, C.M.Kennedy, A.Turcea [et al.] // Obstet. & Gynecol. 2007. — Vol. 110 (6) — P. 1351-1357.
13. Vanagunas A. Gastrointestinal Complications in Pregnancy Glob. libr. women's med., 2008 [Electronic resource]. — Access mode : http://www.glowm.com/?p=glowm.cml/section_view&articleid=172&SSID=htbdt1r8okmcn02arh1uee6cc6.

С.Л.Окладнікова. Вплив функціональних закрепів у вагітних на стан антиендотоксिनного імунітету. Сімферополь, Україна.

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

Метою дослідження було вивчити вплив функціональних закрепів у вагітних на деякі показники антиендотоксिनного імунітету. Проведено обстеження 27 вагітних жінок, які страждають функціональними закрепами. Виявлено, що у вагітних, які тривало страждають функціональними закрепами, розвиваються деякі порушення антиендотоксिनного імунітету, що виражаються високим вмістом IgM в сироватці, зниженням рівня IgA і фагоцитарного індексу, який характеризує активність гранулоцитів периферичної крові.

S.L.Okladnikova. Influence of functional constipations at pregnant on the antiendotoxin immunity state. Simferopil, Ukraine.

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

The purpose of this research was a study of influence of functional constipations in pregnant on some indexes of antiendotoxin immunity. We studied of 27 pregnant women, which sufferings from functional constipations. We discovered that for pregnant, protractedly sufferings from functional constipations, has some violations of antiendotoxin immunity, expressed high maintenance of IgM in blood, develop by the decline of level of IgA and index of phagocytes which characterizing peripheral blood granulocytes activity.

Надійшла до редакції 16.08.2011 р.