

**Министерство здравоохранения Российской Федерации
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Северо-Западный государственный
медицинский университет имени И. И. Мечникова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации**

Кафедра акушерства и гинекологии им. С.Н. Давыдова

**С. В. Рищук, Е. И. Кахиани, Т. А. Дудниченко,
О. С. Арит, Д. С. Россолько, М. С. Гогуа**

**ЭНДОТОКСИНЕМИЯ
И АКУШЕРСКО-ГИНЕКОЛОГИЧЕСКАЯ ПАТОЛОГИЯ**

Учебное пособие

**Санкт-Петербург
Издательство СЗГМУ им. И.И. Мечникова
2020**

УДК 618.1:616.9

ББК 57.1:55.1

Э64

Эндотоксинемия и акушерско-гинекологическая патология: учебное пособие / С.В. Ришук, Е.И. Кахиани, Т.А. Дудниченко, О.С. Арнт, Д.С. Россолько, М.С. Гогуа. — СПб.: Изд-во СЗГМУ им. И.И. Мечникова, 2020. — 112 с.

ISBN 978-5-89588-075-3

Авторы:

д-р мед. наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии им. С.Н. Давыдова ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России *Ришук С.В.*;

д-р мед. наук, профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии им. С.Н. Давыдова ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России *Кахиани Е.И.*;

канд. мед. наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии им. С.Н. Давыдова ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России *Дудниченко Т.А.*;

канд. мед. наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии им. С.Н. Давыдова ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России *Арнт О.С.*;

канд. мед. наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии им. С.Н. Давыдова ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России *Россолько Д.С.*;

канд. мед. наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии им. С.Н. Давыдова ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России *Гогуа М.С.*

Рецензент:

д-р мед. наук, профессор кафедры ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации *Гайдуков С.Н.*

В учебном пособии дана характеристика микроэкосистем человека, рассмотрены механизмы формирования эндогенной инфекции с участием кишечного и урогенитального микробиоценозов, определено место бактериальной транслокации и эндотоксинемии в патогенезе эндогенной инфекции у женщин и в формировании «больших акушерских синдромов». Изложены принципы диагностики и коррекции эндогенной инфекции с учетом эндотоксинемии.

Учебное пособие предназначено для врачей акушеров-гинекологов, дерматовенерологов, инфекционистов, микробиологов, репродуктологов и других специалистов, работающих в этой области.

УДК 618.1:616.9

ББК 57.1:55.1

Рекомендовано в качестве учебного пособия
Методическим советом ФГБОУ ВО
СЗГМУ им. И.И. Мечникова
Минздрава России,
протокол № 8 от 26 ноября 2020 г.

© Издательство СЗГМУ им. И.И. Мечникова, 2020

ISBN 978-5-89588-075-3

СОДЕРЖАНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	5
ВВЕДЕНИЕ.....	7
I. СТРОЕНИЕ И БИОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ЛИПОПОЛИСАХАРИДОВ ГРАМОТРИЦАТЕЛЬНЫХ БАКТЕРИЙ.....	9
II. МИКРОЭКОСИСТЕМЫ ЧЕЛОВЕКА, БАКТЕРИАЛЬНАЯ ТРАНСЛОКАЦИЯ И ЭНДОТОКСИНЕМИЯ.....	15
1. Общие понятия и термины в микроэкологии.....	15
2. Характеристика основных микроэкосистем человека	17
3. Межбиотопное взаимодействие	36
4. Бактериальная транслокация и эндотоксинемия как основные события в формировании эндогенной инфекции.....	39
III. УРОГЕНИТАЛЬНЫЙ АНАЭРОБИОЗ И ФОРМИРОВАНИЕ ОСЛОЖНЕНИЙ В АКУШЕРСТВЕ И ГИНЕКОЛОГИИ.....	55
IV. ЗНАЧЕНИЕ ЭНДОГЕННОЙ ИНФЕКЦИИ В ПАТОФИЗИОЛОГИИ «БОЛЬШИХ АКУШЕРСКИХ СИНДРОМОВ»	71
1. Преждевременные роды.....	72
2. Преэклампсия	79
3. Синдром задержки роста плода.....	88
V. ПРИНЦИПИАЛЬНЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ЭНДОТОКСИНЕМИИ В АКУШЕРСТВЕ И ГИНЕКОЛОГИИ	93

1. Диагностика эндогенной инфекции и эндотоксинемии	93
2. Принципиальные подходы по лечению эндогенной инфекции и эндотоксинемии	98
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	106
ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ.....	107
ЭТАЛОНЫ ОТВЕТОВ.....	109
РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА.....	110

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АВ — аэробный вагинит
АГ — артериальная гипертензия
АД — артериальное давление
АЛТ — аланинаминотрансфераза
АСТ — аспаратаминотрансфераза
АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время
БВ — бактериальный вагиноз
ВВК — вульво-вагинальный кандидоз
ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения
ВРТ — вспомогательные репродуктивные технологии
ВУИ — внутриутробная инфекция
ГСД — гестационный сахарный диабет
ГЭ/мл — геномных эквивалентов в миллилитре
ДИ — доверительный интервал
ДАД — диастолические артериальное давление
ЖКТ — желудочно-кишечный тракт
ИМТ — индекс массы тела
ИППП — инфекции, передаваемые половым путем
ИЦН — истмико-цервикальная недостаточность
ИФА — иммуноферментный анализ
ЛПС — липополисахарид
МВС — мочевыделительная система
МПК — маточно-плацентарный кровоток
МАНК — метод амплификации нуклеиновых кислот
ОР — относительный риск
ОШ — отношение шансов

ПН — плацентарная недостаточность
ПОНРП — преждевременная отслойка нормально-расположенной плаценты
ПР — преждевременные роды
ПРПО — преждевременный разрыв плодных оболочек
ПТВ — протромбиновое время
ПЦР — полимеразная цепная реакция
ПЭ — преэклампсия
РКИ — рандомизированное клиническое исследование
САД — систолическое артериальное давление
СД — сахарный диабет
СЗРП — синдром задержки роста плода
СРБ — С-реактивный белок
ССВО — синдром системного воспалительного ответа
УЗИ — ультразвуковое исследование
УПМ — условно патогенные микроорганизмы
ФПК — фето-плацентарный кровоток
ХС ЛПВП — холестерин липопротеинов высокой плотности
ХС ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности
ЭТ — эндотоксин
VPI — бактерицидный белок, повышающий проницаемость мембран (bactericidal permeability-increasing protein)
IgG к core-региону ЛПС — иммуноглобулин класса G к глубоким детерминантам core-региона липополисахарида
IgA — иммуноглобулин класса A
IgG — иммуноглобулин класса G
IgM — иммуноглобулин класса M
IFN- γ — интерферон- γ
IL — интерлейкин
LBP — липополисахарид-связывающий белок (lipopolysaccharide binding protein)
NK — натуральные киллеры
NOD — нуклеотид-связывающий домен олигомеризации (nucleotide-binding oligomerization domain)
sCD14 — растворимая форма рецептора CD14
TFN- α — фактор некроза опухоли- α

**Светлая память нашему другу и выдающемуся ученому —
доктору медицинских наук, профессору,
академику РАЕН и РАМН**

Бондаренко Виктору Михайловичу.

Виктор Михайлович многие годы руководил лабораторией НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи. Основным направлением его деятельности было изучение молекулярно-генетических основ патогенности бактерий и микрoэкологии.

ВВЕДЕНИЕ

Стабильно высокая частота «больших акушерских синдромов», повышающих риск материнской и перинатальной заболеваемости и смертности, на протяжении многих лет определяет актуальность проблемы поздних гестационных осложнений. По данным ВОЗ, 5–18% беременностей завершаются преждевременными родами, 2–8% — преэклампсией, а в 3–5% случаев наблюдается задержка роста плода. Известно, что в структуре причин осложненного течения гестации лидируют инфекционные факторы, которые либо служат триггерами, запускающими каскад иммунопатохимических реакций, либо участвуют в поддержании ранее индуцированного патофизиологического процесса. Наиболее драматические последствия для матери и плода связывают с инфекциями, этиологически обусловленными грамотрицательными бактериями, которые являются носителями эндотоксинов или липополисахаридов (ЛПС). Известно, что попадание в организм больших концентраций ЛПС через активацию цитокинового каскада приводит к развитию ДВС-синдрома, феномена Шварцмана, острофазового ответа печени, гиперлипидемии, эндотоксического шока и полиорганной недостаточности. Массивная эндотоксинемия при беременности может быть причиной эмбриональной резорбции, задержки роста и антенатальной гибели плода, преждевременных родов, преэклампсии. В качестве наиболее вероятных источников ЛПС в организме рассматривают пищеварительный тракт (в том числе ротоглотка) и влагалище в условиях инфицирования или дисбиоза, сопровождающихся увеличением локальной

концентрации грамотрицательных бактерий и усилением транслокации ЛПС. Вероятно, что причиной неблагоприятных исходов гестации при инфекциях органов репродукции, вызванных грамотрицательными бактериями, может являться реализация биологических эффектов ЛПС.

Поскольку лечебные мероприятия при развитии поздних осложнений беременности, в том числе антибиотикотерапия, характеризуется недостаточной эффективностью, важной научно-практической задачей современного акушерства является разработка превентивной альтернативной антибиотикотерапии стратегии, направленной на снижение рисков бактериально-ассоциированных осложнений гестации.

I. СТРОЕНИЕ И БИОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ЛИПОПОЛИСАХАРИДОВ ГРАМОТРИЦАТЕЛЬНЫХ БАКТЕРИЙ

В современной литературе активно обсуждается роль ЛПС грамотрицательных бактерий в патогенезе акушерских осложнений. Показано, что в результате воздействия ЛПС на гестационный процесс развивается эмбриональная резорбция, антенатальная гибель плода, преждевременные роды (ПР), преэклампсия (ПЭ) и синдром задержки роста плода (СЗРП).

ЛПС локализован мозаично на поверхности бислойного пептидогликана в комплексе с белками и полисахаридами (рис. 1).

Высвобождение ЛПС происходит в результате самообновления клеточного пула, при размножении и гибели бактериальных клеток. ЛПС — это термостабильный гетерополимер (молекулярная масса от 2,5–70 кДа), включающий липид А, ассоциированный с кетодооксиоктанатом (KDO), сердцевинный полисахарид (core-регион) и боковые полисахаридные О-цепи. О-полисахаридная часть ЛПС отличается значительной вариабельностью у различных штаммов Гр- бактерий и определяет гидрофильность молекулы ЛПС. Наиболее консервативной частью молекулы ЛПС, отвечающей за биологические свойства молекулы, является липид А, в состав которого входят жирные кислоты, глюкозамин и остатки фосфорной кислоты. Жирные кислоты придают молекуле гидрофобные свойства. Амфипатичность молекул ЛПС обуславливает их способность к взаимодействию как с растворимыми компонентами биологических жидкостей, так и с рецепторами клеточных мембран. О-специфические цепи соединены с липидом А через core-регион.

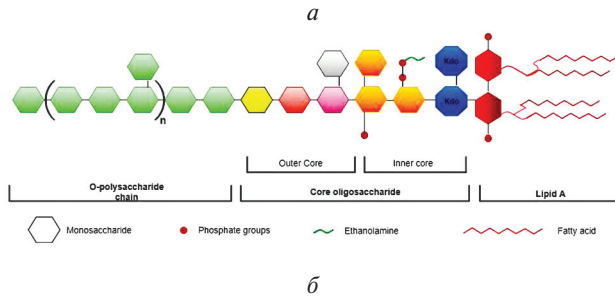
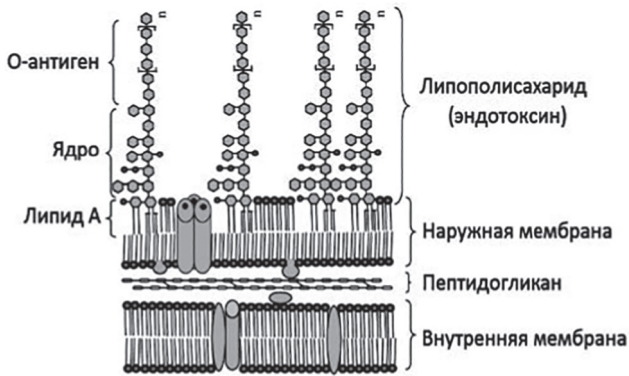


Рис. 1. Структура эндотоксина грамотрицательных бактерий: *a* — локализация ЛПС в составе клеточной стенки; *б* — общая химическая структура ЛПС

Степень выраженности биологических эффектов ЛПС зависит от молекулярной массы ЛПС, степени его агрегированности, пространственной структуры. Ослабление биологических эффектов ЛПС происходит при мономеризации ЛПС и переносе молекулы на клеточные мембраны и липопротеины сыворотки крови при участии человеческого белка, связывающего ЛПС (LBP). LBP структурно аналогичен белкам, участвующим в транспорте липидов, и бактерицидному белку, повышающему проницаемость мембран (BPI). Однако биологические свойства BPI отличаются от структурного аналога тем, что комплекс ЛПС-BPI (в отличие от комплекса ЛПС-LBP) не индуцирует выработку цитокинов, эйкозаноидов, активных форм кислорода, ингибирует адгезию нейтрофилов к эндотелию со-

судов. ВРІ, обладая высоким аффинитетом по отношению к ЛПС, конкурирует за связывание с ЛПС с LBP, сродство которого к ЛПС примерно в 70 раз меньше. Таким образом, в функциональном отношении ВРІ и LBP рассматриваются как антагонисты. Наряду с этими протеинами элиминация и детоксикация ЛПС осуществляется и другими белками острой фазы (СРБ, трансферрин, преальбумин и др.), которые существенно усиливают ответ организма на ЛПС. Далее ЛПС-LBP-комплекс связывается с CD14, существующего в двух формах: растворимой (s)CD14, присутствующей в плазме крови и взаимодействующей с клетками немиелоидного ряда, и мембрано-связанной (m)CD14, экспрессируемой на плазматической мембране клеток миелоидного ряда. Клеточный ответ на ЛПС в дальнейшем зависит от взаимодействия комплекса ЛПС-LBP-CD14 с трансмембранным TLR4, завершающегося освобождением и транслокацией в ядро NF-κB, ответственного за регуляцию более чем 150 генов цитокинов, NO-синтазы и регуляторных молекул воспаления.

Таким образом, распознавание ЛПС рецепторами TLR4, связывание с CD14, LBP, ВРІ, липопротеинами, активация фактора транскрипции NF-κB являются ведущими начальными звеньями нейтрализации эффектов ЛПС, необходимыми для формирования специфического иммунного ответа, включающего синтез IL-12, IL-23, IL-27, дифференцировки Т-хелперов I типа и В-лимфоцитов, распознающих и связывающих белковые, полисахаридные и липопротеидные антигены (рис. 2).

Нейтрализующая активность антител к О-полисахаридным цепям ЛПС относительно невысока, вследствие вариабельности О-антигена Gr- бактерий и установлена для специфических IgA, IgG, IgM к глубоким детерминантам core-региона ЛПС. При этом IgG к core-региону ЛПС передаются через плаценту от матери к плоду и определяются в сыворотке новорожденных, в отличие от IgM, обнаруживаемых к первому месяцу жизни и обратно коррелирующих с высокой частотой синдрома внезапной детской смерти среди новорожденных. Уровень IgG к core-региону ЛПС в сыворотке здоровых взрослых доноров варьирует в пределах от 35 МУ/ml до 250 МУ/ml. Определение концентраций IgG к core-региону ЛПС имеет прогностическое значение для установления вероятности благополучного исхода в тяжелых клинических ситуациях, что было показано, в частности, у больных

перитонитами, госпитализированных в отделение детской хирургии. У здоровых людей содержание антител к core-региону ЛПС остается относительно стабильным, в случае массивной транслокации ЛПС в системный кровоток в зависимости от типа стрессорного фактора (тканевая деструкция вследствие травмы, ожога, острая бактериальная инфекция и другие) наблюдаются разнонаправленные сдвиги уровней антител к core-региону ЛПС. В частности, в результате посттравматического сепсиса, динамика колебаний их титров характеризуется следующими особенностями — в первые сутки наблюдается уменьшение концентраций IgG и IgM к core-региону ЛПС с последующим их увеличением, по мере прогрессирования системной эндотоксинемии. В случаях с грамотрицательной инфекцией (менингококковой септицемией) регистрируется постепенное уменьшение содержания в сыворотке крови больных IgM и IgG к core-региону ЛПС.

При нарастании массивности эндотоксинемии системный ответ организма приобретает неконтролируемый характер и реализуется преимущественно через провоспалительные (IL-1, TNF- α , IFN- γ , IL-8, IL-6, IL-12) и противовоспалительные (IL-4, IL-10, IL-11, IL-13) цитокины. Проникновение избыточных доз ЛПС в системный кровоток может приводить к формированию ДВС-синдрома, феномену Шварцмана; к активации синтеза белков острой фазы; активации системы комплемента, развитию гиперлипидемии; эндотоксиновому шоку и полиорганной недостаточности и др.

Биологические эффекты эндотоксина (ЭТ) при его гиперактивации

- Активация лейкоцитов и макрофагов, клеток эндотелия и гладких мышц.
- Стимуляция продукции интерферона, провоспалительных цитокинов, антагонистов глюкокортикоидов.
- Активация синтеза белков острой фазы, в том числе амилоидного белка и белков теплового шока.
- Митогенный эффект.
- Активация миелопоэза.
- Поликлональная активация В-клеток.
- Подавление тканевого дыхания.
- Развитие гиперлипидемии.
- Активация системы комплемента.
- Активация тромбоцитов и факторов свертывания крови.

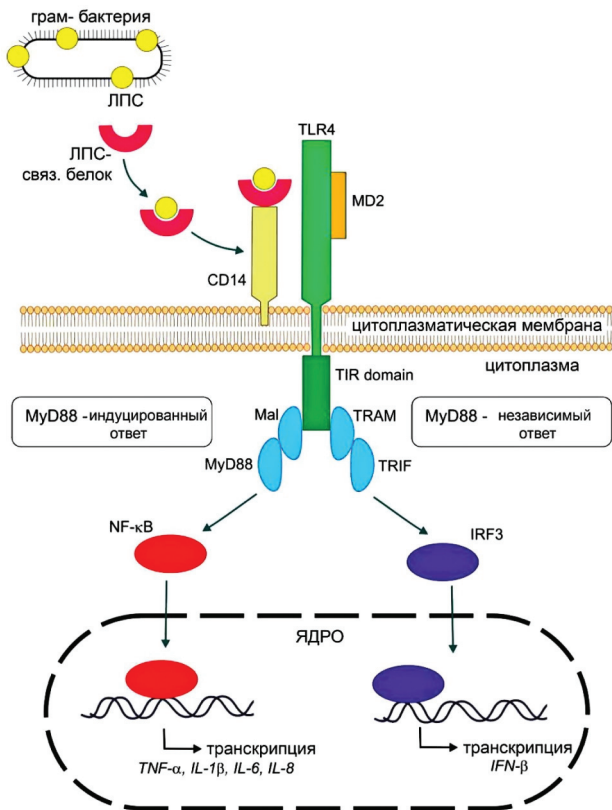


Рис. 2. Механизм действия ЛПС на клетку через TLR4

- Активация апоптоза.
- Активация местного и генерализованного феномена Шварцмана.
- Активация ДВС-синдрома.
- Возникновение эндотоксинового шока и острой полиорганной недостаточности.

Известны два пути транспорта ЛПС через слизистые оболочки (например, кишечную стенку) в кровоток. Первый путь — за счет формирования хиломикрон. Последние эксперименты на мышах, хотя их объем и невелик, показывают преимущественно лимфогенный путь поступления эндотоксина (ЭТ) в систему гемодинамики. Он имеет

свое отражение при применении колоректальной клеточной линии Сасо-2, которую стимулируют жирными кислотами, и происходит повышение образования хиломикрон. Второй путь — за счет внеклеточной утечки ЛПС через плотные соединения в эпителиальной выстилке.

ЛПС транспортируется в кровотоке с помощью своего специфического транспортного белка (LBP) и липопротеинов в гепатоциты. Гепатоциты, а не печеночные макрофаги являются клетками, ответственными за клиренс ЛПС, и в конечном итоге ЭТ выводится с желчью. Все подклассы липопротеинов плазмы могут связывать и нейтрализовать токсические эффекты ЛПС как *in vitro*, так и *in vivo*, и это явление, по видимому, зависит от количества липопротеинов. Роль ЛПС в атерогенезе связывают с транспортной функцией липопротеинов. Большая часть исследований на животных показала, что ЭТ преимущественно переносится липопротеинами высокой плотности (ХС ЛПВП). Отмечено, что при повышении уровня ХС ЛПВП происходит снижение концентрации ЭТ и степени прогрессирования атеросклероза при неизменности уровня СD14 (эти данные получены на мышах и не могут быть полностью экстраполированы на человека). Некоторые авторы отмечают, что высокая способность связывания ЛПС с ХС ЛПВП позволяет предположить, что ХС ЛПВП могут обеспечивать дополнительную защиту от воспаления, вызванного ЛПС, как при сепсисе, так и при проатерогенном и диабетогенном эффекте, наблюдаемом при ЭА.

Из всего вышесказанного доказано участие эндотоксина в формировании следующей акушерско-гинекологической патологии.

Акушерско-гинекологическая патология, формирующаяся при участии эндотоксина (ЛПС) грамотрицательных бактерий

- Бесплодие.
- Токсикоз первой половины беременности.
- Преэклампсия.
- Аномалии родовой деятельности.
- Невынашивание в виде:
 - самопроизвольного аборта;
 - преждевременных родов (30—40%);
 - антенатальной гибели плода.
- Задержка внутриутробного развития плода.
- Плацентарная дисфункция (50—60%).
- Врожденные пороки и аномалии у плода.

II. МИКРОЭКОСИСТЕМЫ ЧЕЛОВЕКА, БАКТЕРИАЛЬНАЯ ТРАНСЛОКАЦИЯ И ЭНДОТОКСИНЕМИЯ

1. Общие понятия и термины в микроэкологии

С позиции общей биологии нормальная аутофлора рассматривается, как совокупность микробных биоценозов различных биотопов открытых полостей организма хозяина. Под **биотопом** или «местом жизни» (от греч. *bióte* — жизнь и *tópos* — место) в микроэкологии принято считать участок слизистой оболочки, кожи или орган организма хозяина с однотипными условиями существования для заселяющих его микроорганизмов. Под **биоценозом** (от греч. *bióte* — жизнь и *koinós* — общий) подразумевают совокупность разных видов микроорганизмов, населяющих данный биотоп, характеризующихся определенными взаимоотношениями между собой, а также приспособленностью к данным условиям обитания. **Биотоп** и **биоценоз** вместе образуют **экосистему** (например, экосистема желудочно-кишечного тракта, половых путей и др.).

В микроэкологии существуют такие понятия, как биота и микробиота (от греч. *bióte* — жизнь и *micrós* — малый), экологическая ниша, локализация. Следует отметить, что все микроорганизмы, обитающие в том или ином биотопе, находятся между собой в сложных симбиотических взаимоотношениях, связанных с синтезом различных факторов адаптации и антагонистической активности в ассоциации с определенными трофическими цепями. При этом микроорганизмы каждого вида занимают в этой цепи определенное место, обозначаемое термином экологическая ниша, который отражает функциональную роль каждого вида

в данной экосистеме. Заселение симбионтами определенных участков слизистых оболочек открытых полостей организма сопряжено с термином «локализация». Характеризуя микрофлору биотопа, часто используют термины: термины «популяция» и «сообщество». Под популяцией имеют в виду совокупность особей одного вида, занимающих определенный биотоп и обладающих общим генофондом. Под сообществом подразумевают скопление нескольких популяций различных видов микроорганизмов. Сообщества микроорганизмов образуют биоценоз определенного биотопа и вместе с организмом хозяина формируют постоянные или временные экосистемы. Внутри экосистем популяции и сообщества микроорганизмов образуют свои экологические ниши. При этом симбионтные микроорганизмы, колонизирующие пристеночную зону слизистых оболочек желудочно-кишечного тракта, организованы в сообщества, получившие название биопленок. Под бактериальной биопленкой подразумевают микробное сообщество, в котором адсорбированные на поверхности и друг к другу бактериальные клетки заключены в матрицу внеклеточных полимерных субстанций, продуцируемых микроорганизмами в соответствии с уровнем развития популяции и условиями транскрипции генов. Формирование бактериальной биопленки способствует выживанию микроорганизмов в определенном биотопе организма хозяина и зависит от их регуляторной системы, обозначенной как QS (Quorum Sensing — чувство кворума). Бактерии защищены комплексом оригинальных поверхностных структур, объединяющих все клетки в единую систему, при этом эти же структуры обеспечивают контакт с внешней средой как отдельных клеток, так и бактериального сообщества в целом. Следует отметить, что структура, находящаяся с наружной стороны биопленки — поверхностная пленка, одновременно выполняет и защитную, и объединяющую микробное сообщество функции. Основным элементом поверхностной пленки является трехслойная мембрана, ультратонкое строение которой соответствует универсальной плазматической мембране. Поверхностная пленка, наряду с трехслойной мембраной, включает дополнительные структуры в виде аморфных полисахаридных слоев, образующихся с внутренней или с внешней, а в некоторых случаях, и с обеих сторон одновременно. Выявлено экранирование бактериальных клеток в биопленке полисахаридными слоями межклеточного матрикса, заполняющими толщу компактного микробного сообщества.

2. Характеристика основных микроэкосистем человека

У представителей человеческой популяции можно выделить микробиоценозы следующих основных биотопов:

- 1) гастроинтестинального (кишечного) — гастроинтестинальный (кишечный) микробиоценоз;
- 2) назо-фарингеального (носовой, ротовой полости и парадонта) — назофарингеальный микробиоценоз;
- 3) урогенитального — урогенитальный микробиоценоз (женский и мужской);
- 4) кожного покрова — кожный микробиоценоз;
- 5) бронхолегочного — бронхолегочный микробиоценоз.

Наиболее заселенным является биотоп толстого кишечника, в котором сосредоточено около 60% микрофлоры человека, 15–16% микроорганизмов находятся в ротоглотке, 15–20% микробных популяций населяют кожные покровы, в вагинальном биотопе женщин содержится около 9–10% микробиоты. Число микробных клеток, колонизирующих организм человека, достигает 10^{14} – 10^{15} , т.е. это, как уже отмечалось, на 1–3 порядка больше собственных клеток человека.

В любом микробиоценозе микрофлору можно разделить на две группы:

- 1) **постоянную** (автохтонную, резидентную) — она составляет около 99% от всей популяции;
- 2) **транзиторную** (аллохтонную, случайную) — <1%. В первой группе преобладают представители **облигатной** (обязательной, основной, индигенной) микрофлоры. Это комменсалы или нормофлора, которая составляет 80–90%. Вторая группа представлена **факультативной** (необязательной, дополнительной) микрофлорой, представители которой являются условными патогенами и составляют около 10–20%.

В настоящее время большое значение в развитии воспалительных процессов бактериальной этиологии приобретают условно-патогенные микроорганизмы (УПМ). Реализация условной патогенности зависит от вирулентности микроба и резистентности хозяина и решается в индивидуальных системах «макроорганизм—микроорганизм». Повышенная чувствительность характерна для лиц с ослабленным местным или общим иммунитетом, врожденным или адаптивным.

Патогенность или болезнетворность — видовой признак микроорганизма, выраженность которого может быть различной и определяет вирулентность внутри штаммов одного вида. Благодаря генетическим модификациям патогенность штаммов может изменяться в довольно широких пределах: среди возбудителей особо опасных инфекций могут быть получены авирулентные штаммы, и наоборот, носителями генов вирулентности могут стать безвредные бактерии.

Гастроинтестинальный (кишечный) микробиоценоз. Самым многочисленным в количественном отношении и по видовому разнообразию является ассоциативный симбиоз толстого кишечника. Состав кишечной микробиоты уникален и индивидуален, а масса микробиоты у взрослого человека достигает 3,0 кг. Общее число ранее (500) и недавно выделенных (1000) видов насчитывает около полутора тысяч.

Таблица 1

Средняя концентрация (распределение) основных микроорганизмов в различных отделах ЖКТ у здоровых взрослых

Виды бактерий	Средняя концентрация микроорганизмов (в 1 мл или 1 г)			
	желудок	тощая кишка	подвздошная кишка	толстая кишка
Общее количество	0–10 ³	0–10 ⁵	10 ² –10 ⁷	10 ¹⁰ –10 ¹²
Анаэробы				
Бактероиды	Редко	0–10 ³	10 ³ –10 ⁷	10 ¹⁰ –10 ¹²
Бифидобактерии	Редко	0–10 ⁴	10–10 ⁹	10 ⁸ –10 ¹²
Энтерококки	Редко	0–10 ³	10 ² –10 ⁶	10 ¹⁰ –10 ¹²
Клостридии	Редко	Редко	10 ² –10 ⁶	10 ⁶ –10 ⁸
Эубактерии	Редко	Редко	Редко	10 ⁹ –10 ¹²
Факультативные анаэробы, аэробы				
Энтеробактерии	0–10 ²	0–10 ³	10 ² –10 ⁷	10 ⁴ –10 ¹⁰
Стрептококки	0–10 ²	0–10 ⁴	10 ² –10 ⁶	10 ⁵ –10 ¹⁰
Стафилококки	0–10 ²	0–10 ³	10 ² –10 ⁵	10 ⁴ –10 ⁹
Лактобактерии	0–10 ²	0–10 ⁴	10 ² –10 ⁵	10 ⁴ –10 ¹⁰
Грибы	0–10 ²	0–10 ²	10 ² –10 ⁴	10 ⁴ –10 ⁶

Большинство микроорганизмов кишечника чаще всего относятся к четырем основным типам: *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria* и *Proteobacteria*, на долю *Firmicutes* и *Bacteroidetes* приходится более 90%

от всего кишечного микробного сообщества (табл. 1). Существенная доля кишечной микробиоты приходится на толстый кишечник и на грамотрицательные бактерии, которые являются носителями эндотоксинов или ЛПС, обеспечивающих в норме «физиологический тонус» иммунной системы и определяющих адаптационные возможности человека (табл. 1).

Пищевод не имеет постоянной микрофлоры, и бактерии, которые здесь обнаруживаются, являются представителями микробного мира рта.

Микрофлора желудка напрямую зависит от активной кислотности желудочного сока. При pH 3,0 в 1 мл желудочного содержимого обнаруживается 10^2 – 10^3 микроорганизмов, тогда как при pH >3,0 их количество превышает 10^5 КОЕ/мл. Наиболее часто обнаруживаются кислотоустойчивые грамположительные лактобациллы (*Lactobacillus*), стафилококки (*Staphylococcus*), стрептококки (*Streptococcus*), микрококки (*Micrococcus*), а также дрожжеподобные грибы рода *Candida*, располагающиеся на поверхности эпителиального пласта в толще желудочной слизи.

Тонкий кишечник. По мере продвижения по кишечной трубке возрастает количество микроорганизмов, при этом за счет снижения парциального давления увеличивается количество анаэробных и аэротолерантных микроорганизмов. В двенадцатиперстной, тощей кишке и проксимальном отделе подвздошной кишки общее количество бактерий составляет 10^3 – 10^4 КОЕ/г, а видовой состав практически не отличается от такового в желудке. Важнейшей бактериологической характеристикой данного биотопа являются полное отсутствие облигатно анаэробных и колиформных микроорганизмов. Имеющиеся микроорганизмы локализируются также пристеночно, образуя пласт послойно адгезирующих друг к другу и к рецепторам апикальных поверхностей эпителиоцитов крипт бактериальных клеток. Высокие отделы тонкой кишки по характеру микрофлоры близки к желудку, в нижних отделах микрофлора ближе к таковой толстой кишки. В тонкой кишке могут встречаться бифидобактерии, лактобактерии и фекальные стрептококки.

В дистальном отделе подвздошной кишки к описанным выше микроорганизмам присоединяются грамотрицательная кишечная палочка (*E. coli*), факультативно анаэробные энтерококки (*Enterococcus*)

и облигатно-анаэробные бактерии родов *Bacteroides* (бактероиды), *Clostridium* (клостридии), *Veillonella* (вейлонелла), *Bifidobacterium* (бифидобактерии). Важной экологической особенностью данного биотопа является переход от превалирования аэробной микрофлоры в проксимальном отделе, сравнивая их количества в средней части, к тысячекратному доминированию анаэробной микрофлоры на участке, непосредственно прилегающем к баугиниевой заслонке. При этом в проксимальном отделе микрофлора в основном локализована в мукозном слое, в дистальном отделе подвздошной кишки, содержащей 10^6 – 10^7 микроорганизмов, начинает превалировать просветная микрофлора.

Таблица 2

Качественный и количественный состав основной микрофлоры толстого кишечника у здоровых людей (КОЕ/г фекалий)

Виды микроорганизмов	Возраст, годы		
	<1	1–60	>60
Бифидобактерии	10^{10} – 10^{11}	10^9 – 10^{10}	10^8 – 10^9
Лактобактерии	10^6 – 10^7	10^7 – 10^8	10^6 – 10^7
Бактероиды	10^7 – 10^8	10^9 – 10^{10}	10^{10} – 10^{11}
Энтерококки	10^5 – 10^7	10^5 – 10^8	10^6 – 10^7
Фузобактерии	$<10^6$	10^8 – 10^9	10^8 – 10^9
Эубактерии	10^6 – 10^7	10^9 – 10^{10}	10^9 – 10^{10}
Пептострептококки	$<10^5$	10^9 – 10^{10}	10^{10}
Клостридии	$\leq 10^3$	$\leq 10^5$	$\leq 10^6$
<i>E. coli</i> типичные	10^7 – 10^8	10^7 – 10^8	10^7 – 10^8
<i>E. coli</i> лактозонегативные	$<10^5$	$<10^5$	$<10^5$
<i>E. coli</i> гемолитические	0	0	0
Другие условно-патогенные энтеробактерии*	$<10^4$	$<10^4$	$<10^4$
Стафилококк золотистый	0	0	0
Стафилококки (сапрофитный, эпидермальный)	$\leq 10^4$	$\leq 10^4$	$\leq 10^4$
Дрожжеподобные грибы рода <i>Candida</i>	$\leq 10^3$	$\leq 10^4$	$\leq 10^4$
Неферментирующие бактерии**	$\leq 10^3$	$\leq 10^4$	$\leq 10^4$

* Представители родов *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Hafnia*, *Serratia*, *Proteus*, *Morganella*, *Providencia*, *Citrobacter* и др.; ** *Pseudomonas*, *Acinetobacter* и др.

Толстый кишечник. Огромное, поражающее воображение количество микроорганизмов находится в толстом кишечнике: 17 семейств, 45 родов и около 500 видов. Здесь микрофлора состоит из большого количества различных групп и видов бактерий, число которых колеблется от 400 до 500. На 1 г фекалий общее количество микроорганизмов может достигать 10^{12} КОЕ. По данным исследований, до 30% сухой массы фекалий составляют микроорганизмы. При этом они в основном представлены анаэробами. Факультативные анаэробы перестраивают свой метаболизм на анаэробный путь дыхания. По-прежнему просветная микрофлора превалирует над пристеночной: если для подвздошной кишки показатель доминанты составляет 10^1 – 10^3 , то для ободочной — 10^2 – 10^6 КОЕ/мл. Количество микроорганизмов в дистальном направлении увеличивается от 10^8 – 10^9 в проксимальном отделе ободочной кишки до 10^{11} – 10^{12} в сигмовидной и прямой кишке. Максимальный уровень микроорганизмов в кишечной трубке ограничивается количеством рецепторов на эпителиальных клетках, к которым адсорбируются микроорганизмы.

Несмотря на огромное видовое разнообразие микроорганизмов, в состав доминирующих представителей резидентной микрофлоры входят всего несколько (табл. 2). При этом количество их в сотни раз превышает содержание факультативной микрофлоры.

Позитивную роль микрофлоры кишечника трудно недооценить. Это обеспечение колонизационной резистентности (формирование защитного барьера на слизистых оболочках, подавление роста патогенов, ингибирование адгезии патогенов к эпителиоцитам, перехват и выведение вирусов); гомеостатирование симбионтных взаимоотношений между прокариотическими организмами, прокариотическими и эукариотическими клетками; морфокинетическое действие и обеспечение энергетических эффектов (регуляция экспрессии генов эпителиоцитов, дифференцировки и регенерации тканей — в первую очередь эпителиальных; энергообеспечение эпителия, регулирование перистальтики кишечника, тепловое обеспечение организма); иммуногенная роль (стимуляция иммунной системы, стимуляция местного иммунитета, в том числе выработки иммуноглобулинов); детоксикация и выведение экзогенных и эндогенных токсичных субстанций, разрушение мутагенов, активация пролекарств; модуляция функций цитохромов P-450 в печени и продукция P-450-схожих цитохромов; формирование иммунологической толерантности к пищевым и ми-

кробным агентам (процессинг пищевых и бактериальных продуктов); участие в обмене веществ: метаболизм белков, жиров (поставка субстратов липогенеза) и углеводов (поставка субстратов глюконеогенеза), в регуляции метаболизма желчных кислот, холестерина и стероидов; продукция разнообразных биологически активных соединений (витаминов, гормонов, аминокислот, пептидов, в том числе нейропептидов; аминов, жирных кислот, дефензинов, оксида азота и других микробных модулинов); участие в водно-солевом обмене, поддержание ионного гомеостаза организма (всасывание ионов кальция, железа, витамина D); поддержание физико-химических параметров приэпителиальной зоны и содержимого кишечника (регуляция редокс-потенциала, значений pH, реологических характеристик и газового состава); антимутагенная активность (повышение резистентности эпителиальных к воздействию мутагенов, карциногенов); регуляция экспрессии генов прокариотических и эукариотических клеток; участие в регуляции запрограммированной гибели эукариотических клеток (апоптоза); синтез сигнальных молекул, в том числе нейромедиаторов, регулирующих поведенческие реакции (аппетит, сон, настроение, циркадные ритмы); хранилище микробного генетического материала; участие в этиопатогенезе заболеваний.

Микробиота кишечника участвует в обеспечении барьерной функции кишечника. Эпителию слизистой оболочки принадлежит решающая роль в организации барьера между хозяином и окружающей средой. Этот барьер состоит из трех относительно автономных барьеров (физического, врожденного иммунного и адаптивного иммунного), защищающих организм от вторжения и системного распространения как патогенных, так и комменсальных микроорганизмов (рис. 3).

Простой поворотный эпителий обладает механизмом физической и биохимической адаптации к микробной колонизации, поддерживающей целостность барьера. К ним относятся: богатые актином микроворсинки; плотные контакты эпителиальных клеток (а); муцины, которые образуют «сито» для просеивания молекул — гликокаликс; продукция различных антимикробных пептидов. М-клетки, покрытые пейеровыми белками и одиночными лимфоидными фолликулами, транслокация молекул из просвета кишечника под эпителий, к антигенпредставляющим клеткам. Дендриты определенных дендритных клеток (ДК) могут проникать в просвет кишечника через плотные контакты (б).

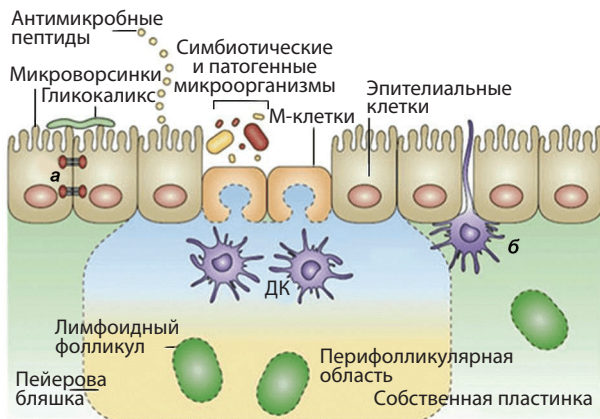


Рис. 3. Эпителиальный барьер кишечника

Надо отметить, что эпителиальная поверхность слизистых оболочек характеризуется наличием фолликулярных образований, содержащих определенные специализированные клетки, названные М-клетками, которые из просвета полости постоянно захватывают микроорганизмы и представляют их дендритным клеткам, которые распознают поглощенное и, мигрируя в эффекторные участки иммунной системы, формируют иммунный ответ. Комменсальные микроорганизмы принимают активное участие в формировании структурно-функциональной организации слизистой оболочки и ее иммунной системы, при этом кишечный барьер обеспечивает комбинацию реактивных и защитных механизмов, которые достигают определенного равновесия, препятствующего вторжению комменсальных микроорганизмов внутрь организма, и поэтому создают состояние постоянного (или «физиологического») воспаления. В отличие от комменсалов, энтеропатогенные возбудители активно инвазируют в эпителиоциты и интенсивно стимулируют врожденные механизмы защиты слизистой оболочки и вызывают развитие воспалительных процессов, часто — с разрушением эпителия.

Поврежденный кишечный эпителий может утрачивать барьерные функции с последующей транслокацией микроорганизмов и их токсинов во внутреннюю среду макроорганизма. Восстановление целостности эпителия осуществляется в результате ускоренного де-

ления клеток крипты при участии стволовых клеток, активируемых сигнальными молекулами, в том числе метаболитами нормальной микрофлоры. Образующиеся эпителиальные клетки мигрируют вверх от основания кишечных крипт. Помимо физического барьера, эпителиальная поверхность в ассоциации с факторами врожденного иммунитета и комменсальными микроорганизмами формирует колонизационную резистентность, играющую ведущую роль в индукции и экспрессии адаптивной иммунной реакции слизистой оболочки. Физический барьер эпителиальной поверхности возникает также благодаря слою гликокаликса, который выделяется специальными клетками и покрывает апикальную мембрану эпителия. Толстый слой слизи, состоящий из различных муцинов, формирует дополнительную систему защиты, при этом бокаловидные клетки, продуцирующие муцин, присутствуют как в крипте, так и на ворсинчатом эпителии по всей длине тонкого и толстого кишечника, включая прямую кишку. Физические или химические факторы, а также инфекционные агенты могут индуцировать массивный выброс муцина бокаловидными клетками, причем количество и качество муциновых зерен зависят от характеристик индуктора. Основная функция слизистого слоя — формирование полупроницаемого защитного барьера, что позволяет кишечнику восстанавливаться после повреждения. Показано участие муцинов в адгезии бактерии к энтероцитам кишечника.

Симбионтные бактерии способны преодолевать этот защитный физический барьер, если они синтезируют муциназы и факторы адгезии и колонизации. Основное различие патогенных микроорганизмов от комменсальных заключается в том, что патогены, используя факторы инвазии, достигают апикальной поверхности кишечного эпителия и даже собственной пластинки (*lamina propria*), вызывая нарушение барьерных функций слизистой оболочки.

Гомеостаз эпителия требует постоянного поддержания баланса между реактивностью и толерантностью к микроорганизмам просвета кишечника. Разрушение этого баланса ведет к развитию воспаления кишечника. Регулирующую роль плотности бактериальных популяций микроорганизмов на поверхности слизистой оболочки кишечника играют антибактериальные пептиды и нейтрофилы хозяина. Основной класс таких пептидов — дефенсины, которые можно

разделить на два семейства: α -дефенсины и β -дефенсины. Первые синтезируются клетками Панета, которые находятся в основном в тонкой кишке, вторые (β -дефенсины) синтезируются по всему желудочно-кишечному тракту, включая толстую кишку. Вероятно, им принадлежит важная регулирующая роль в контроле численности большинства популяций бактерий. У людей описан также антибактериальный пептид — кателицидин-CL37 (или CAMP), постоянно присутствующий в кишечном эпителии.

В поддержании барьерной функции эпителия слизистой оболочки участвуют и нейтрофилы, привлекаемые к месту инфекции, главным образом, в ответ на градиент СХС-хемокина лиганда 8 (IL-8), который синтезируется эпителиальными клетками в ответ на действие метаболитов микроорганизмов, колонизирующих эпителий. С базальной стороны эпителия по градиенту патогензависимых аттрактантов нейтрофилы могут проникать в просвет полости и проявлять свою антибактериальную функцию. Повышенная экспрессия антибактериальных пептидов, так же как и привлечение воспалительных клеток, образует один из важнейших эшелонов защиты организма от проникновения микроорганизмов на уровне эпителия.

В организации адаптивного иммунного ответа на поверхности слизистой оболочки эпителиальные клетки также принимают активное участие. Эта функция включает взаимодействие клеток эпителия с антигенпрезентирующими и другими лимфатическими клетками. В захвате из просвета полости антигенов (в том числе микроорганизмов) активное участие принимают включенные в эпителиальные фолликулы М-клетки, которые далее представляют захваченные иммуногены лимфоидным тканям слизистой оболочки, которые могут формировать на них иммунные реакции.

Отсутствие у М-клеток прикрывающего гликокаликса способствует захвату ими комменсальных бактерий и представлению их дендритным клеткам (DC), в которых небольшое количество бактерий может выживать и вызывать Т-клеточные независимые IgA реакции, объясняющие, как полагают, способность к регуляции количества эндогенных бактерий. Взаимодействия бактерий с лимфоидной тканью слизистой оболочки кишечника представлены ниже (рис. 4).

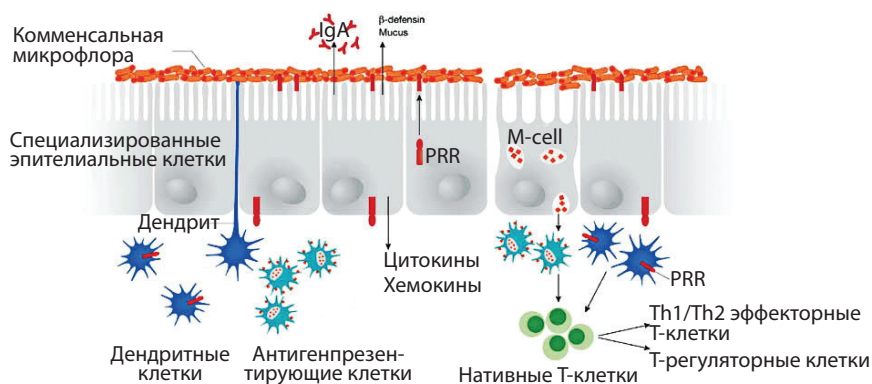


Рис. 4. Иммуносенсорное обнаружение кишечных бактерий

Поверхностные энтероциты секретируют множество иммунных медиаторов в ответ на антигены, включая антибактериальные пептиды, иммуноглобулин А (IgA) и хемокины. Специализированные эпителиальные клетки, называемые М-клетками, транспортируют и доставляют антигены к антигенпрезентирующим клеткам, которые впоследствии обрабатывают антигены и представляют их наивным Т-клеткам. Антигенпрезентирующие дендритные клетки (ДК) также исследуют микросреду слизистой оболочки и производят пробы. Рецепторы распознавания образов (PRR), экспрессируемые DC и энтероцитами, опосредуют обнаружение бактериальных антигенов, а DC модулируют иммунный ответ или толерантность, стимулируя либо эффекторные, либо регуляторные Т-клетки.

Эффекторные механизмы слизистой оболочки включают ряд гуморальных (в частности, sIgA) и клеточных (В-клетки, Т-клетки и лимфоциты) факторов, ассоциированных с функцией лимфатической ткани кишечника. Полагают, что для предотвращения развития воспаления, а также чрезмерной реакции, если она возникает, важно, чтобы большая часть кишечной поверхности была защищена от плотного контакта с бактериями и продуктами их жизнедеятельности.

Таким образом, слизистая поверхность находится в постоянном состоянии низкого уровня воспаления, включая слизистую оболочку толстой кишки, испытывающую максимальное давление со сто-

роны огромного количества комменсальных микроорганизмов, не содержащая, как правило, нейтрофилов, являющихся индикаторами кишечного воспаления. Можно полагать, что в условиях нормобиоценоза сигналы, генерируемые кишечной микрофлорой, хотя и воспринимаются иммунокомпетентными клетками, ограничиваются ответной, слабо выраженной, воспалительной реакцией без клинического выражения.

Установлено, что в динамике физиологической гестации кишечная микробиота претерпевает ряд структурных и функциональных перестроек, детерминированных изменениями эндокринного (преобладание влияния гормона прогестерона) фона, иммунного статуса, топографоанатомическими особенностями брюшной полости, связанными с увеличением объема матки, которые включают удлинение времени кишечного транзита, расслабление гладкомышечной мускулатуры, повышение проницаемости кишечной стенки, трансформацию видового состава микроорганизмов и их метаболического потенциала. По мере прогрессирования беременности зарегистрированы изменения видовой композиции кишечных микробных сообществ по направлению от I к III триместру, а также увеличение бактериального разнообразия в индивидуальных «кишечных микробных пейзажах» между беременными. Состав кишечной микробиоты во время I триместра практически идентичен таковому у небеременных здоровых женщин и характеризуется преобладанием бутират-продуцирующих бактерий, предупреждающих развитие окислительного стресса и воспаления в кишечнике. Напротив, III триместр сопровождается обильным ростом в кишечнике бактерий групп *Actinobacteria* и *Proteobacteria*, включающих семейство грамотрицательных *Euterobacteriaceae*. Поскольку избыточная колонизация кишечника микроорганизмами группы *Proreobacteria* наблюдается при развитии воспалительных заболеваний, то можно сделать вывод об увеличении воспалительного потенциала в кишечнике в III триместре физиологической беременности, что подтверждается повышением концентрации провоспалительных цитокинов в образцах кишечного содержимого, собранного в III триместре, по сравнению с ранними сроками гестации.

Развитие плода требует, как известно, дополнительных энергетических затрат, что обеспечивается изменением материнского метаболит-

ма в сторону накопления трофических субстратов в организме через формирование инсулинорезистентности и гипергликемии, что придает беременности биохимическое сходство с различными диабетогенными состояниями. Фенотипически указанное, как правило, проявляется избыточным отложением жировой ткани во второй половине беременности в период интенсивного набора массы плода и подготовки к лактации. Участие кишечной микробиоты в процессе накопления жировой ткани при беременности подтверждается обнаруженными взаимосвязями между нарастанием уровня сывороточного лептина и сдвигами в составе кишечного микробного сообщества по мере прогрессирования гестации. В настоящее время существуют две гипотезы, объясняющие влияние кишечной микробиоты на метаболизм при гестации. Первая теория подразумевает более интенсивное извлечение энергии из поступающих с пищей веществ, опосредованное ферментативными системами кишечных бактерий. Вторая, наиболее вероятная, рассматривает в качестве причины указанного «метаболическое воспаление», в основе которого лежит модификация микробного состава в кишечнике, приводящая к развитию вялотекущего системного воспаления, изменяющего показатели обмена веществ. В частности, установлено, что подсадка только *E. coli* из группы *Proteobacteria* в организм лабораторных гнотобиотических мышей (стерильных от рождения) вызывает усиленную инфильтрацию белой жировой ткани макрофагами, гипергликемии и гиперинсулинемии. В экспериментах с трансплантацией кишечной микробиоты от женщин с метаболическим синдромом и от беременных III триместра мышам-гнотобиотам регистрировали развитие у животных идентичных состояний — инсулинорезистентности и воспаления в кишечнике.

Не меньшее значение принадлежит кишечной микробиоте как резервуару вагинальных *Lactobacillus spp.* Последнее позволяет утверждать о непрямом (через стабилизацию микробиоты влагалища) положительном влиянии кишечного биотопа на исход гестации. При одновременном выделении из влагалища и кишечника H_2O_2 -продуцирующих *Lactobacillus spp.* (*L. crispatus* и *L. jensenii*), частота БВ составляет 5%, в случае обнаружения *Lactobacillus spp.* только во влагалище, риск БВ увеличивается практически в 4 раза. Среди пациентов, у которых *Lactobacillus spp.* отсутствуют в обоих исследуемых локусах, риск возникновения БВ возрастает в 15 раз.

Наряду с традиционными функциями (пищеварительной, иммуномодулирующей и др.) значение кишечной микробиоты для физиологии репродукции заключается, во-первых, в ферментативном преобразовании разных групп стероидов, что определяет активность и характер действия гормональных метаболитов. Во-вторых, наряду с генетикой, диетой и другими факторами, кишечная микрофлора способствует формированию характерной для беременности инсулинорезистентности и гипергликемии. В-третьих, служит резервуаром протективных видов вагинальных *Lactobacillus spp.*, необходимых для поддержания гомеостаза во влагалищной микроэкосистеме.

Микробиота женской репродуктивной системы включает микробиоту вагины, цервикального канала, матки и маточных труб.

Парадигма стерильной матки, созданная Генри Гиссье в 1900 г., была широко распространенной догмой до недавнего времени. Недавние исследования идентифицировали уникальную микробиоту матки, которая отличается от таковой во влагалище. Однако бактериальная нагрузка в матке оценивается в 100–10 000 раз ниже, чем во влагалище. В отличие от микробиоты влагалища и шейки матки, *Lactobacillus* в матке не доминируют, а *Pseudomonas*, *Acinetobacter*, *Vagococcus* и *Sphinogobium* составляют заметную долю ее микробиома. Эти бактерии растут в слабощелочных условиях, в отличие от среды во влагалище, где преобладает *Lactobacillus* и кислая среда.

В дальнейшем более подробно остановимся на вагинальном микробиоценозе, имеющем огромное значение в реализации репродуктивной функции женщины. Эндогенная микробиота влагалища представлена в табл. 3.

Таблица 3

Эндогенная микробиота влагалища

Микроорганизмы	Частота обнаружения, %*	Условная патогенность
Факультативные анаэробные бактерии		
<i>Lactobacillus spp.</i>	50–90 / 71–100	–
<i>Staphylococcus spp.</i>	0–65 / 62	+
<i>Corynebacterium spp.</i>	0–60 / 30–40	+
<i>Atopobium spp.</i>	?	+

Микроорганизмы	Частота обнаружения, %*	Условная патогенность
<i>Streptococcus spp.</i>	10–59 / 30–40	+
<i>Enterococcus spp.</i>	0–27	+
<i>Gardnerella spp.</i>	17–43 / 6–60	+
<i>Enterobacteriaceae</i>	6–15 / 5–30	+
<i>Ureaplasma spp.</i>	0–54 / 6–7	+
<i>Mycoplasma hominis</i>	2–15	+
Облигатные анаэробные бактерии		
<i>Peptostreptococcus spp</i>	14–28 / 80–88	+
<i>Lactobacillus spp.</i>	29–60 / 5–30	–
<i>Eubacterium spp.</i>	0–36	+
<i>Bacteroides spp.</i>	4–80 / 9–13	+
<i>Fusobacterium spp.</i>	0–23 / 14–40	+/-
<i>Veillonella spp.</i>	9–29 / 11–14	+/-
<i>Propionibacterium spp.</i>	0–14 / 25	+
<i>Bifidobacterium spp.</i>	5–15 / 12	–
<i>Clostridium spp.</i>	5–18 / 10–25	+
<i>Prevotella spp.</i>	60	+
<i>Porphyromonas spp.</i>	31	+
<i>Mobiluncus spp.</i>	30–90	+
Грибы <i>Candida spp.</i>		
<i>C. albicans</i> , <i>C. tropicalis</i> , <i>C. pseudotropicalis</i> , <i>C. glabrata</i> , <i>C. krusei</i> , <i>C. parapsilosis</i> , <i>Torulopsis glabrata</i> и др.	13–16/15–20	+

Примечание: *вариация частоты встречаемости связана с вариациями данных различных авторов.

Облигатная часть резидентной микрофлоры, которая представлена у женщин *Lactobacillus spp.* и *Bifidobacterium spp.* и находится преимущественно в вагинальном биотопе, является той «нормальной» микрофлорой, которая не участвует в формировании воспалительных очагов из-за отсутствия факторов патогенности и создает тот

бактериальный «буфер», который в норме предотвращает колонизацию условно-патогенной эндогенной микробиоты и распространение экзогенной половой инфекции.

Таким образом, условием облигатности или критериями «нормальности» микрофлоры являются следующие:

1) симбиоз макро- и микроорганизма по типу мутуализма (от лат. *mutuus* — взаимный), при котором оба связанных между собой организма извлекают из совместного существования взаимные выгоды;

2) отсутствие факторов патогенности;

3) обеспечение микроорганизмом колонизационной резистентности в биотопе, которая предполагает наличие механизмов, придающих индивидуальную и анатомическую стабильность нормальной микрофлоре и предотвращающих заселение хозяина посторонними микроорганизмами, т.е. происходит реализация микробоцидных и фунгицидных свойств.

Колонизационная резистентность предполагает следующие механизмы:

1) блокирование рецепторов адгезии для посторонних микроорганизмов;

2) конкуренцию с последними за пищевые субстанции;

3) стимуляцию подвижности эпителия слизистых оболочек и процесса его обновления на поверхности ворсинок;

4) продукцию короткоцепочечных жирных кислот, перекисей, бактериоцинов, лизоцима и других антимикробных субстанций;

5) детоксикацию ксенобиотиков (в том числе микробного происхождения) за счет их адсорбции или биотрансформации;

6) индукцию иммунного ответа по отношению к патогенным микроорганизмам;

7) продукцию стимуляторов иммуногенеза и активаторов фагоцитарной и ферментативной активности;

8) косвенный (непрямой) антагонизм, или подавление персистентных характеристик аллохтонных микроорганизмов.

В репродуктивном возрасте влагалище преимущественно колонизировано *Lactobacillus spp.* В ходе реализации международного проекта «Микробном человека», целью которого явилась расшифровка геномов, населяющих организм человека микроорганизмов, было идентифицировано 20 видов влагалищных *Lactobacillus spp.* Показа-

но, что для нормоценоза вагинальной микроэко системы характерно, как правило, доминирование одного вида *Lactobacillus spp.*, что объясняют стратегией выживания микроорганизмов — «бактериальной интерференцией», сущность которой заключается в вытеснении одного вида другим в процессе конкурентной борьбы. Редкое сосуществование у здоровой женщины нескольких видов вагинальных *Lactobacillus spp.* связывают либо с созданием оптимальных условий для колонизации влагалища каким-либо конкретным видом *Lactobacillus spp.*, либо с опережением в скорости заселения влагалища определенным видом *Lactobacillus spp.*, который впоследствии становится доминирующим.

Lactobacillus spp. относят к бактериям-симбионтам, которые выделяются из вагинального биотопа здоровых женщин фертильного возраста в концентрации 10^7 – 10^8 КОЕ/мл. Ранее в качестве преобладающего вида, в условиях нормоценоза вагинальной микроэко системы рассматривали вид *L. acidophilus*. В настоящее время многочисленные исследования указывают на доминирование вида *L. aispatus* среди здоровых женщин, чуть реже — видов *L. gasseri*, *L. jensenii* или *L. iners*.

К основным функциям вагинальной лактофлоры относят защитную, иммуностимулирующую, ферментативную, а также, по некоторым данным, противоопухолевую. *Lactobacillus spp.* участвуют в поддержании гомеостаза в пределах вагинального биотопа в кооперации с локальными неадаптивными факторами иммунной системы. В результате взаимодействия секретлируемой нейтрофилами миелопероксидазы, продуцируемой *Lactobacillus spp.* пероксидом водорода (H_2O_2) и хлоридами, образуется хлорноватистая кислота — оксидант, обладающий выраженной антимикробной активностью. Мурамилпептид клеточной стенки *Lactobacillus spp.* стимулирует систему местного иммунитета через активацию макрофагов и повышение синтеза секреторных иммуноглобулинов, IFN и DL-1. Кроме того, участие *Lactobacillus spp.* в иммунологической защите влагалищного биотопа реализуется благодаря их способности усиливать активность гидролитического фермента бактериальной мурамидазы (лизозима), разрушающего клеточные стенки бактерии путем гидролиза пептидогликана.

Строгая эстрогензависимость влагалищного эпителия обеспечивает постоянство состава вагинальной микробиоты в репродуктивном периоде жизни женщины. Эстрогены через α - и β -эстрогеновые ре-

цепторы, экспрессированные на многослойном плоском неороговевающем эпителии, стимулируют его пролиферацию и созревание, под которым подразумевают трансформацию базальных и парабазальных клеток в обогащенные гликогеном промежуточные и поверхностные эпителиоциты. Десквамация и разрушение последних сопровождается высвобождением гликогена, который, в свою очередь, метаболизируется до глюкозы с помощью ферментативных систем вагинальных эпителиоцитов, либо с участием энзимов различных видов *Lactobacillus spp.* На следующем этапе глюкоза в результате брожения (анаэробного гликолиза) превращается в конечный продукт — молочную кислоту, накопление которой приводит к снижению рН (3,8–4,2) влагалищной среды, делая ее непригодной для роста и развития большинства условно патогенных микроорганизмов (УПМ) и облигатных патогенов. В кислой влагалищной среде молочная кислота существует в недиссоциированной (протонированной) форме, которая обладает бактерицидными свойствами, обусловленными способностью молочной кислоты проникать через липиды клеточных мембран, отщеплять ион водорода, повышать внутриклеточное значение рН и, тем самым, блокировать жизненно важные функции бактериальной клетки. Показано, что степень интенсивности метаболизма гликогена до молочной кислоты определяется видовой принадлежностью *Lactobacilli spp.* Так, доминирование *L. crispatus* обеспечивает самый низкий показатель рН влагалищной среды за счет максимальной активности ферментов, участвующих в синтезе молочной кислоты. Напротив, преимущественная колонизация влагалища *L. iners* ассоциирована с минимальной концентрацией лактата, что объясняет предрасположенность к развитию бактериального вагиноза (БВ) у женщин с преобладанием во влагалище лактобактерий данного вида.

In vitro обнаружено, что *L. crispatus* и *L. jensenii* способны уменьшить экспрессию цитокинов IL-6, IL-8 и TNF- α в вагинальном эпителии после добавления экзогенных агонистов TLR, что свидетельствует о противовоспалительной активности у лактофлоры *Lactobacillus spp.* за счет адгезивных свойств, связанных с липотейхоевыми кислотами клеточной стенки, конкурентно препятствуют фиксации УПМ к влагалищному эпителию. К защитным факторам вагинального биотопа относят также антимикробные пептиды, дефензины, секретируемые *Lactobacillus spp.*

Однако недавно полученные данные подвергают сомнению бактерицидные эффекты H_2O_2 . В эксперименте установлено, что в естественных для влагалища анаэробных условиях H_2O_2 не только не подавляет 17 видов УПМ, ассоциированных с БВ, а, напротив, обладает выраженной токсичностью по отношению к самой лактофлоре. Кроме того, пониженное содержание кислорода в вагинальной среде препятствует лактобациллярной продукции H_2O_2 , а высокая антиоксидантная активность цервика-вагинальной жидкости блокирует бактерицидную активность H_2O_2 .

При физиологической беременности многократное повышение эстрогенной насыщенности организма приводит к максимальному накоплению в вагинальном эпителии гликогена и увеличению колонизации влагалища *Lactobacillus spp.* по направлению к III триместру, что усиливает защиту нижних отделов репродуктивного тракта женщины в период гестации. Сокращение видового разнообразия влагалищной микробиоты во время беременности, вероятно, связано с минимизацией рисков реализации патогенного потенциала различными комменсалами, контаминирующими вагинальный биотоп. Установлено, что наряду с однородностью микробного сообщества другой характерной особенностью вагинального микробиоценоза в период гестации является его стабильность. Показано, что устойчивость вагинальной микробиоты на протяжении беременности препятствует распространению восходящей инфекции. При этом молекулярные механизмы, посредством которых стабильность бактериального сообщества способствует физиологическому течению гестации, еще предстоит определить.

Оценка видового состава вагинального микробного сообщества в период беременности, в соответствии с результатами большинства научных работ, характеризуется доминированием вида *L. crispatus*. Видовая идентификация вагинальных *Lactobacillus spp.* у беременных российской популяции с применением нескольких методик (культуральные методы, ПЦР в реальном времени, метод времяпролетной масс-спектрометрии) показала, что к наиболее часто изолируемым видам в условиях нормоценоза относятся *L. crispatus* (60% образцов), несколько реже определяются *L. gasseti*, *L. iners* или *L. jensenii* и другие виды *Lactobacillus spp.*

В другом исследовании приводится характеристика микрофлоры беременных в конце I триместра, родивших в срок и прежде-

временно. Авторы установили, что влагалище 56% беременных, родивших в срок, было колонизировано двумя или более видами *Lactobacillus spp.* с преобладанием *L. crispatus*, *L. iners*, *L. gasseri*, *L. johnsonii* и *L. jensenii*, а у остальных 44% женщин, закончивших беременность в 36–42 недели, из вагинальной микро-экосистемы был изолирован только один вид *Lactobacillus spp.* Причем у 92% женщин с преждевременными родами (ПР) вагинальный биотоп был также заселен только одним видом *Lactobacillus spp.*, который в 85% был отнесен к виду *L. iners*. Среди беременных со срочными родами вид *L. iners* встречался лишь у 16%. Известно, что вид *L. iners* в равной степени способен адаптироваться к условиям нормопеноза и дисбиоза, самостоятельно регулируя экспрессию собственных генов. В условиях дисбиоза вид *L. iners* продуцирует холестерин-зависимый цитолизин, который участвует в расщеплении глицерина, муцина. Неспособность вида *L. iners* активно метаболизировать гликоген до лактата предрасполагает к заселению влагалища УПМ, что по всей видимости, катализирует процессы, потенциально связанные с инициацией ПР. В качестве возможного механизма, предотвращающего развитие преждевременной родовой деятельности, реализуемого при участии *L. crispatus*, называют свойство D-молочной кислоты в большой концентрации ингибировать продукцию внеклеточного индуктора матриксной металлопротеиназы-8 (ММП-8), ответственной за расщепление внеклеточного матрикса соединительных тканей для подготовки родовых путей.

Таким образом, физиологическое течение гестации в определенной степени обеспечивается стабильностью и относительной однородностью вагинальной микробиоты с преобладанием вида *L. crispatus*.

Однако даже симбионтные представители нормальной микрофлоры могут обуславливать состояние бактериемии и аутоиммунных процессов различной локализации, развивающихся на фоне иммунодефицитного состояния и нарушенной барьерной функции кишечника, способствующих транслокации бактерий и их токсинов из просвета кишки в системный кровоток. Проникновению во внутреннюю среду организма хозяина могут способствовать энтеротоксины энтеробактерий, особенно в сочетании с термостабильным эндотоксином грамотрицательных бактерий, с термолабильными эн-

теротоксинами стафилококков и холероподобными токсинами. Что касается жизнеспособных клеток возбудителя, то именно гематогенный путь обеспечивает поступление транслоцировавших микроорганизмов в отдаленные ткани и органы с возможным развитием полиорганной патологии.

3. Межбиотопное взаимодействие

Результаты научных исследований последних лет установили взаимосвязь микробиоценозов разных биотопов (рис. 5).

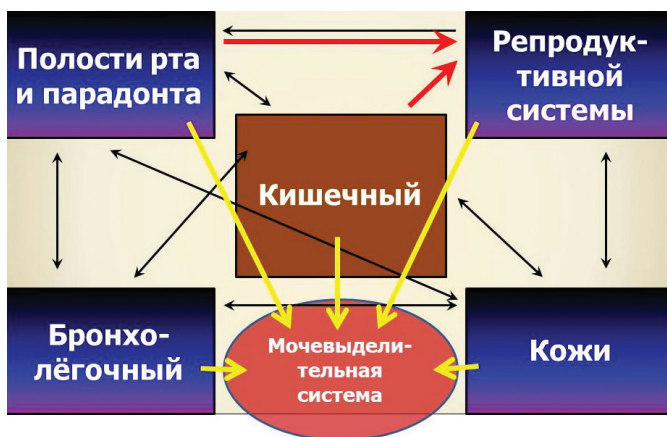


Рис. 5. Взаимодействие микробиоты различных биотопов у женщин

Подтверждением данного положения является следующее. Выявлено, что вместе с характерными представителями в вагинальном биотопе обнаруживается микрофлора, не свойственная для данной ниши. Так, *Bacteroides fragilis* являются представителями микрофлоры кишечника и участвуют в развитии воспалительных заболеваний пищеварительного тракта. Появление данной микрофлоры вновь свидетельствует о транслокации микроорганизмов из одного биотопа в другой на фоне сниженной колонизационной резистентности слизистых оболочек у женщин с воспалительными заболеваниями репродуктивного тракта. Имеются данные о том, что при рецидивирующем вульво-вагинальном кандидозе

резервуаром грибов и источником реинфекции влагалища служит желудочно-кишечный тракт, при этом у большинства пациенток вагинальные и кишечные штаммы идентичны. Сочетание дисбиоза влагалища с дисбактериозом кишечника встречается в 71% случаев.

Установлено, что при дисбиозах вагинального тракта в урогенитальном тракте всегда резко возрастает концентрация кишечных микроорганизмов, чаще всего из родов *Bacteroides*, *Escherichia*, *Enterococcus*, *Fusobacterium*, *Peptostreptococcus*, *Clostridium*, *Eubacterium*, *Veillonella* и др. При этом в кишечном и вагинальном микробиоценозах статистически значимо снижается популяционный уровень индигенных сахаролитических бактерий родов *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* и *Propionibacterium*. Обращает внимание то, что такие микроорганизмы, как *Gardnerella* и *Mycoplasma hominis*, *Mobiluncus*, которые всегда считались исключительно вагинальной микрофлорой, достаточно часто выделяются и из кишечника (не только у женщин, но и у мужчин).

Аэробный вагинит не сопровождается увеличением анаэробных микробов, тогда как в значительной степени увеличивается частота выделения грамположительных кокков: *Streptococcus agalactiae* (особенно стрептококки группы В), *S. aureus*, *Enterococcus spp.*, а также грамотрицательных бактерий семейства *Enterobacteriaceae*, особенно *E. coli*. Все эти микроорганизмы имеют кишечное происхождение и колонизируют влагалище, приводя к изменениям вагинальной микрофлоры.

Установлена статистическая значимость острой респираторной вирусной инфекции, перенесенной за 15–45 дней до обследования, в качестве фактора, способствующего нарушениям микрофлоры как в ротоглотке, так и в кишечнике. Маркерами перенесенной респираторной инфекции являются обнаружение энтеробактерий и грибов на слизистой оболочке ротоглотки, а также пролиферация гемолизин-продуцирующих эшерихий в толстом кишечнике.

Известно, что тонзиллярная инфекция может быть источником кожного пустулеза, связанного с миграцией лимфоцитов из миндалин в кожу с образованием пустул, развитием атрофии эпидермиса, а также с появлением циркулирующих аутоантител. Прослеживается также некоторая аналогия с изменениями в эндометрии при хрони-

ческом тонзиллите. Обращает на себя внимание существенная доля микроорганизмов так называемой «кишечной группы» в эндометрии при хроническом тонзиллите.

Исследование микрофлоры, персистирующей в эндометрии и нёбных миндалинах у женщин с хроническим эндометритом (ХЭ), доказало общность этиопатогенетических механизмов развития и поддержания патологических процессов различной локализации, что заставляет пересмотреть значимость экстрагенитальных воспалительных заболеваний и необходимость уделять пристальное внимание в ходе обследования и лечения женщин с ХЭ санации не только эндометрия, но и других очагов хронической инфекции, что позволит улучшить результаты лечения хронического эндометрита.

Комплексные исследования микрофлоры слизистых оболочек вагинального, кишечного и ротоглоточного микробиоценозов выявили наличие изменений микробиоценоза во всех биотопах у пациенток с невынашиванием и хроническим эндометритом, по сравнению со здоровыми пациентками (фертильными и беременными), которые проявляются в доминировании ассоциаций и высокой колонизации условно-патогенных микроорганизмов.

У большинства пациенток с внутриматочной патологией (92,6%) отмечали наличие экстрагенитальной патологии: заболевания ЖКТ и дисбактериоз кишечника — у 68,5%, хронический гастрит — у 37,8%, хронический колит — у 10,8%, язвенная болезнь желудка — у 5,4%, хроническая воспалительная патология органов мочевыделительной системы — у 24,1%, в том числе хронический пиелонефрит — у 18,6%, хронический цистит — у 6%. Результаты корреляционного анализа свидетельствуют не только о наличии взаимосвязей микробиологических параметров в системах кишечная микрофлора — микрофлора мочевыделительной системы — микрофлора биотопов репродуктивного тракта (влагалище, цервикальный канал), но и о связи ряда клинико-лабораторных параметров, таких как лейкоцитоз, повышение скорости оседания эритроцитов, повышение активности в сыворотке крови ферментов АлТ и АсТ, что отражает взаимоотношения указанных микробиоценозов между собой и ответную реакцию макроорганизма на имеющиеся микробиологические нарушения.

Тесная анатомическая и функциональная взаимосвязь половой и мочевыделительной систем является основой частого сочетания нефрологических, урологических и гинекологических заболеваний. Клинические проявления воспалительных процессов внутренних половых органов разнообразны, при этом некоторые симптомы связаны не столько с изменениями в органах малого таза, сколько с нарушениями в эндокринной, иммунологической, сердечно-сосудистой, нервной и других системах организма, вторично вовлеченных в патологический процесс.

4. Бактериальная транслокация и эндотоксинемия как основные события в формировании эндогенной инфекции

В основе межбиотопных взаимодействий в норме и при патологии имеет место бактериальная транслокация и эндотоксинемия. Это прохождение бактерий и их токсинов (в данном случае речь идет о ЛПС грамотрицательных бактерий) через слизистый барьер любого биотопа (наиболее изучен кишечный) в кровоток и/или лимфоток. Данный процесс в определенных количествах присутствует всегда. Нарушение баланса поступления и элиминации вызывает как минимум сочетание трех таких факторов, как увеличение проницаемости слизистой оболочки, неконтролируемый рост микрофлоры, изменение ее нормального состава (дисбактериоз) и нарушение местного иммунитета.

В патогенезе транслокации бактерий ведущую роль играет воспаление, формируя порочный замкнутый круг. Численность бактерий и пребывание микробиоты в устойчивом конкурирующем равновесии является одним из немаловажных факторов, влияющих на миграцию бактерий через стенку полого органа (кишечника, вагины и т.д.). При зубиозе (нормоценозе) микроорганизмы пребывают в состоянии устойчивого равновесия.

При формировании эндогенной инфекции в одном отдельно взятом или одновременно нескольких биотопах (рис. 6) создаются предпосылки для существенного усиления транслокации и эндотоксинемии, присутствующие в физиологических условиях. В свою очередь, транслокация и эндотоксинемия являются существенным патогенетическим фактором в прогрессировании эндогенной инфекции.



Рис. 6. Этапность формирования эндогенной инфекции в биотопе:
*местная, негенерализованная ЭИ; **генерализованная ЭИ.

На начальном этапе под влиянием эндогенных или экзогенных триггерных факторов (табл. 4) в основных биотопах (в кишечнике и/или вагине) формируется дисбиотический процесс (дисбиоз кишечника и/или дисбиоз влагалища с преобладанием анаэробов или аэробов), сопровождающийся снижением количества облигатной микрофлоры. Он может ограничиваться бактериемией и антигенемией в результате чрезмерного (надпорогового) накопления факультативной условно-патогенной эндогенной бактериальной микрофлоры.

Таблица 4

Основные эндогенные и экзогенные триггерные факторы формирования эндогенной инфекции в биотопах

Эндогенные триггерные факторы	Эндокринопатии и гормональные изменения при половом созревании, при беременности, после родов и аборт
	Нарушение в системе общего и местного иммунитета
	Нарушение соотношения облигатной и факультативной микрофлоры (анаэробная экспрессия) за счет индукции профага в нормофлоре при лизогении
	Транслокация бактерий и их эндотоксинов из другого биотопа
	Нарушение целостности и/или атрофия участков эпителия слизистой оболочки биотопа

Экзогенные триггерные факторы	Терапия антибиотиками, цитостатиками, гормональными препаратами, лучевая терапия
	Пищевые отравления, попадание патогенов в соответствующие биотопы извне (с пищей, во время половой жизни)
	Изменение оптимальной для нормофлоры биотопа рН среды
	Воздействие различных химических и физических факторов (в том числе облучения)
	Стрессы, дефекты питания (белковое и витаминное голодание)
	Пороки развития и анатомические деформации органов (в том числе в результате хирургических вмешательств)

В дальнейшем могут развиваться воспалительные очаги сначала в пределах одной системы (пищеварительной и/или репродуктивной), а затем (по механизму бактериальной и эндотоксиновой транслокации из соответствующего биотопа) могут возникать генерализованные формы с появлением воспалительных очагов за пределами первичного биотопа (вплоть до сепсиса). При этом может отсутствовать размножение и определение бактерий в крови из-за наличия дормантных (некультивируемых) их форм, находящихся в клеточных элементах крови.

Механизмы бактериальной и эндотоксиновой транслокации рассмотрим на примере кишечного биотопа. Полагают, что механизм толерантности к симбиотической микрофлоре кишечника в основном определяется толерантностью к эндотоксину грамотрицательных бактерий и/или липотейхоевым кислотам и пептидогликану грамположительных микроорганизмов. Этот феномен является наиболее значимым для формирования устойчивого микробиоценоза и в то же время наименее изученным. В эксперименте на лабораторных животных толерантность к эндотоксину можно воспроизвести путем ежедневной инъекции нетоксичных доз ЛПС — в этом случае формируется ранняя, переходящая фаза толерантности. Поздняя фаза толерантности более продолжительная и наступает через 72 ч: она специфична для гомологичного эндотоксина, может быть индуцирована инъекцией бактерий или ЛПС и перенесена от иммунизированного животного к неиммунизированному с помощью сывороточной фракции. Эта поздняя толерантность основана на формировании антител к ЛПС грамотрицательных бактерий. При ежедневной нагрузке ЛПС бактерия-

ми, происходящей в кишечнике человека внутриутробно и с момента его рождения, обе фазы толерантности существуют одновременно. Ранняя фаза толерантности не зависит от серологических механизмов иммунного ответа и является следствием клеточных механизмов. Первичная инъекция ЛПС провоцирует освобождение цитокинов. Эта реакция практически отсутствует при последующих инъекциях ЛПС чувствительным лабораторным животным и человеку. Установление толерантности характеризуется подавлением синтеза ФНО- α и ИЛ-1 — основных медиаторов патогенного провоспалительного действия эндотоксина. Кроме того, на кишечных эпителиальных клетках человека показано, что хроническое воздействие ЛПС ингибирует продукцию ИЛ-8 — основного хемоаттрактанта, инициирующего воспалительную реакцию в ответ на стимуляцию ФНО и ИЛ-1, причем этот процесс происходит независимо от функции Toll-рецепторов, участвующих в распознавании эндотоксина. Тем не менее ЛПС не влияет на другие воспалительные пути, функционирующие независимо от ИЛ-8, в частности на секрецию ИЛ-6 и последующую индукцию трансэпителиальной миграции нейтрофилов в ответ на инвазию, например, сальмонеллами. На самом деле кишечные эпителиальные клетки продуцируют ИЛ-6, но почти не синтезируют ИЛ-1 и ФНО- α . Кроме того, преимущественное воздействие имеет трансформирующий фактор роста, обладающий выраженными толерогенными свойствами и способностью к регуляции продукции IgA, который вносит свой вклад в задержку развития классического воспаления. Толерантность может быть преодолена увеличением количества ЛПС, вводимого или поступающего в кровоток из кишечника при избыточном росте грамотрицательных бактерий. Повышение уровня эндотоксинов в кровотоке может быть вызвано поступлением в организм гепатотропных ядов, препятствующих детоксикации ЛПС в печени, а также может быть связано с иммунодефицитным состоянием. Толерантность к аутомикрофлоре кишечника, эволюционно формировавшаяся миллионы лет, является частью естественного иммунитета млекопитающих. Она может быть индуцирована даже у адреналэктомированных животных, лишенных способности синтезировать кортикостероиды — сильнейшие ингибиторы провоспалительных цитокинов, и для ее преодоления необходим мощный стимул, а точнее, совокупное воздействие ряда патогенетических факторов.

Одним из наиболее значимых в патогенезе воспалительных заболеваний кишечника и системных осложнений является состояние барьерной функции кишечника. От функциональной стабильности эпителиального слоя зависит подавление транслокации бактерий аутофлоры и их токсинов в лимфу и системный кровоток. В меньшей степени это касается патогенных бактерий, таких как шигеллы, сальмонеллы, листерии, энтероинвазивные кишечные палочки, которые способны проникать непосредственно в цитоплазму кишечных эпителиоцитов. На этом пути бактерии транспортируются в отдельных везикулах от апикальной к базолатеральной поверхности эпителиальных клеток и захватываются субэпителиальными макрофагами, которые обеспечивают включение иммунного ответа (рис. 7). Однако некоторые виды микроорганизмов способны проникать через межклеточное пространство. Более того, если эпителий кишечника воспален и/или изъязвлен, то микроорганизмы и, тем более, продукты их жизнедеятельности, беспрепятственно пересекают эпителиальный барьер и достигают лимфоцитов собственной пластинки и, наконец, брыжеечных лимфоузлов. Дальнейшая их судьба зависит от состояния иммунитета организма. В здоровом организме моментально включается иммуновоспалительный механизм, нацеленный на быструю элиминацию проникших патогенов при развитии фазы острого воспаления, с последующей столь же быстрой коррекцией воспаления — противовоспалением.

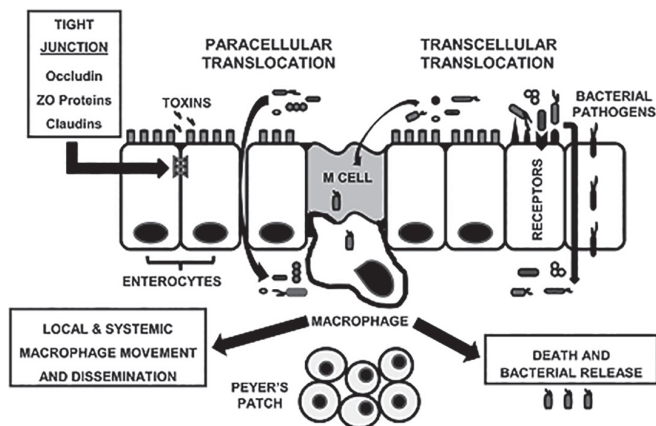


Рис. 7. Механизмы бактериальной транслокации в тонкой кишке

На проницаемость эпителиального кишечного барьера влияет множество факторов: острая эндотоксемия, окислительный стресс, клеточная гипоксия, подавление метаболизма, увеличение кислотности, экспозиция NO (оксид азота), провоспалительные цитокины, бактериальные токсины, парентеральное питание, протеолитические ферменты, состояние клеток глии, массивная кровопотеря, термальное поражение и др. Воспалительные заболевания кишечника недаром называют болезнями проницаемости, так как характерное для них повышение проницаемости кишечника коррелирует со степенью поражения. Для того чтобы выяснить, является ли увеличение проницаемости первичным дефектом, или оно вызвано воспалением и повреждением слизистой оболочки, указанные параметры, а также секреция цитокинов была изучена у мышей, дефицитных по ИЛ-10. У животных, выращенных в стандартных условиях, уже в двухнедельном возрасте выявлялось повышение проницаемости кишечного барьера в подвздошной и толстой кишке, однако гистологические признаки воспаления при этом отсутствовали. Этот первичный дефект проницаемости был связан с повышенной секрецией провоспалительных цитокинов ИФ- γ и ФНО- α . Проницаемость барьера оставалась повышенной в процессе нарастания воспаления. У мышей-нокаутов, выращенных в стерильных условиях, признаки воспаления отсутствовали, проницаемость оставалась в пределах нормы, как и уровень цитокинов.

Многочисленные исследования свидетельствуют о тяжелом иммунологическом дисбалансе при неспецифическом язвенном колите, болезни Крона, что проявлялось в усилении выработки провоспалительных цитокинов (ФНО- α , ИФ- γ , ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-12), отсутствующих в условиях естественной толерантности, и снижении синтеза противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-11), приводящих в итоге к агрессивному иммунному ответу на нормальную кишечную микрофлору. Было предпринято несколько попыток обнаружить специфический микробный агент, вызывающий воспалительные заболевания кишечника, но безрезультатно. Анализ кишечной микрофлоры больных людей выявил различия ее состава по сравнению со здоровыми лицами. При болезни Крона отмечалось повышение количества бактерий представителей родов *Bacteroides*, *Eubacterium* и *Peptostreptococcus* при значительном сниже-

нии *Bifidobacterium* и *Lactobacillus*, а при язвенном колите отмечена увеличенная концентрация различных анаэробных бактерий. Генетические факторы, несомненно, играют определяющую роль при энтеропатии. Есть данные, что предрасположенность к болезни Крона связана с фенотипом CaRD-15 и мутацией гена *NOD-2*, результатом которой является дефект синтеза ИЛ-10 мононуклеарами крови в ответ на стимуляцию Toll-рецепторов бактериальными иммуномодуляторами и клетками бактериоидов, что опосредует неконтролируемое воспаление.

Следует отметить чрезвычайно важный факт, который имеет отношение и к генетическим факторам, и к дефекту проницаемости. У здоровых лиц, имеющих родственные отношения первой степени с пациентами, страдающими болезнью Крона, выявлено нарушение кишечной проницаемости в 10–30% случаев. В этой же группе риска, характеризующейся повышенной проницаемостью барьера, в 100% случаев обнаружены признаки антигенной иммунной стимуляции, тогда как ни один из родственников с нормальной проницаемостью таковыми не обладал. Это означает, что у родственников первой степени с предсуществующим дефектом барьерной функции, в дальнейшем может развиваться болезнь Крона после экспозиции с определенными антигенами окружающей среды.

Наиболее уязвимым звеном в обеспечении эпителиального кишечного барьера является состоятельность клеточных контактов. Это всецело энергозависимый процесс, который определяется структурно-функциональной стабильностью митохондрий, поставляющих энергию в форме АТФ при окислительном фосфорилировании. Препараты, разобщающие окислительное фосфорилирование в митохондриях, являются стрессовыми провоцирующими факторами, дестабилизирующими белки цитоскелета, участвующие в формировании контактов. В резекционных образцах тканей при болезни Крона, а также у лабораторных животных, подверженных метаболическому стрессу, выявлено нарушение митохондриальных структур, понижение уровня АТФ в воспаленных тканях больных с отсутствием гистологических признаков воспаления. Не исключена возможность того, что дефект митохондрий предрасполагает индивидуума отвечать на резидентную симбиотическую микрофлору, как на угрожающий провоспалительный стимул.

В эксперименте на модели эпителиоидных клеток Т-84, подверженных метаболическому стрессору динитрофенолу, показано, что непатогенные неинвазивные *E. coli* С25 вызывают нарушение проницаемости энтероцитов и индуцируют синтез ядерного фактора NF-κB с последующей продукцией хемоаттрактанта ИЛ-8, что провоцирует развитие воспалительного ответа. Непатогенный штамм комменсал *E. coli* С25 также индуцировал вакуолизацию и набухание митохондрий в клетках Т-84, активацию ядерного фактора с последующим нарушением барьерной функции и проявлением бактериальной транслокации через клеточный монослой. Одним из медиаторов этих процессов является ФНО-α, который значительно усиливал транслокацию *E. coli* С25 через монослой клеток кишечного эпителия.

В развитии воспалительной реакции на микробные антигены задействованы различные типы иммунокомпетентных клеток слизистой кишечника: макрофаги, Т- и В-лимфоциты, НК-клетки (естественные киллеры). НК-клетки и макрофаги являются первичными мишенями при бактериальной стимуляции. Им отводится ведущая роль в защите организма от кишечных микробных антигенов. Есть данные, что лактобациллы способны активировать моноциты/макрофаги с индукцией ФНО-α и ИЛ-12. Подобно ИФ-γ, ИЛ-12 обеспечивает природный антибактериальный иммунитет, способствуя созреванию эффекторных клеток в НК и CD8+ клетки, осуществляющие адаптивный иммунный ответ. Лактобациллы также могут активизировать НК-клетки периферической крови человека с индукцией ИФ-γ. Участие НК-клеток в патогенезе воспалительных заболеваний кишечника пока мало изучено, но его нельзя исключить по следующим причинам: во-первых, благодаря синтезу интерферона, нарушающего проницаемость кишечного барьера, и, во-вторых, вследствие их способности мигрировать в любые ткани и вызывать воспалительный ответ, изначально нацеленный на элиминацию возбудителя. Кроме того, возможно развитие аутоагрессии с участием не только клеток моноцитарно-макрофагального ряда, но и НК-клеток. Их роль в механизме аутоиммунных поражений подтверждается многочисленными фактами роста числа и цитолитической активности этих клеток при системных заболеваниях соединительной и нервной тканей: ревматоидный артрит, системная красная волчанка, рассе-

янный склероз. Возможно, дальнейшие исследования, нацеленные на изучение роли НК-клеток при воспалительных заболеваниях кишечника и ряде других системных заболеваниях, помогут, наконец, выяснить истинный патогенез вышеупомянутых заболеваний и, соответственно, определить наиболее действенные методы их лечения.

Как и почему развиваются хронические с торпидным клиническим течением воспалительные заболевания? Несмотря на обилие информации, ответ на эти основные вопросы остается неизвестным. С одной стороны, генетическая предрасположенность, нарушение иммуновоспалительной толерантности, несбалансированный ответ на собственные микробные антигены, с другой — нарушение энергообеспечения нормальных функций, в том числе и барьерной. Что первично: дефект проницаемости или воспаление? Нарушение проницаемости может индуцировать воспаление, но и продукция воспалительных медиаторов может усугубить дефект проницаемости. Повышение проницаемости является основной причиной массивной транслокации бактерий и их токсинов из просвета кишечника в лимфу и системный кровоток. При этом облегчается проникновение из просвета кишечника в организм практически любого из представителей аутомикрофлоры.

Следует обратить внимание на следующие основополагающие аксиомы: во-первых, продукция провоспалительных цитокинов при воспалительных заболеваниях кишечника повышена в отсутствие гистологических признаков воспаления; во-вторых, последнее не означает отсутствия воспаления на молекулярном уровне; в-третьих, в норме эпителиальные клетки кишечника толерантны к резидентной микрофлоре, ЛПС грамотрицательных бактерий, липотейхоевой кислоте и пептидогликану грамположительных бактерий, то есть они не отвечают на соответствующую стимуляцию активацией провоспалительного каскада (индукцией NF- κ B и последующим синтезом провоспалительных цитокинов); и в-четвертых, на воспаление расходуется практически вся энергия клеток и организма. Изначально активированные иммунные клетки вследствие энергодефицита неспособны адекватно реагировать на последующий патогенный стимул. Это известный в науке факт: чтобы ответить, необходима энергия. Любая антигенная стимуляция вызывает поступление ионов Ca^{2+} в клетки из окружающих тканей, преимущественно из костной,

в результате чего развивается остеопороз. Учитывая медленное, постепенное развитие воспалительных заболеваний кишечника, хроническое течение с выраженными обострениями, связанными со стрессом (эмоциональные и физические нагрузки), в этом случае, по-видимому, имеет место постепенное накопление количественных изменений, постоянно поддерживающих состояние воспаления, кульминацией чего является дефект барьерной функции кишечника и иммунной системы, транслокация бактерий и продуктов их жизнедеятельности из кишечника в кровоток, что в конце концов приводит к полиорганной патологии.

Транслокацию бактерий из кишечника в кровоток у человека определить сложно, однако существуют косвенные свидетельства в пользу таковой. У экспериментальных животных нарушение кишечного барьера с последующей транслокацией может быть индуцировано различными патологическими состояниями, включая геморрагию, травму, термальное поражение, парентеральное питание, ишемию кишечника и закупорку желчных протоков, панкреатит, резекцию печени, эндотоксемию, радиационную и цитотоксическую терапию, воспаление. Более того, эндотоксин определяется в крови экспериментальных животных после различных стрессов — ишемия верхней брызжеечной артерии, термальное поражение, артериальная гипоксемия. Антисыворотка против эндотоксина повышает выживаемость животных при ишемии кишечника, геморрагическом шоке, облучении и термальном поражении. Термальное поражение крыс, вызванное ожогом, индуцировало транслокацию бактерий и эндотоксина (уровень последнего в воротной вене повышался до 300 пг/мл при норме меньше 20), а также способствовало повышению чувствительности купфферовских клеток к ЛПС. Увеличение уровня аланинтрансаминазы у ожоговых животных свидетельствовало о поражении печени. В клетках печени крыс в 4 раза повышался уровень ФНО- α и в 2 раза — уровень катионов кальция. Деконтаминация кишечника антибиотиками предотвращала отмеченные нарушения и летальность, а поражение почек после ожога коррелировало с нарушением барьерной функции кишечника у крыс, эндотоксемией и бактериемией.

Транслокация бактерий из кишечника в кровоток может индуцировать воспаление и негативно воздействовать на защитные механизмы удаленных органов. Так, например, ишемия кишечника у крыс

вызывала поражение легких. При этом также отмечалось нарушение кишечного барьера, увеличение количества бактерий, ЛПС и ФНО- α в крови. Предварительная антимикробная санация кишечника в значительной степени снижала исследуемые показатели. Метронидазол и ципрофлоксацин показали свою эффективность в лечении воспаления толстой кишки. Одним из известных примеров транслокации бактерий в брызжеечные лимфоузлы и перитонеальную полость у человека являются септические осложнения аппендицита. Инфекционный некроз поджелудочной железы, вызванный кишечными бактериями, лежит в основе развития панкреатогенного сепсиса: при остром панкреатите отмечается значительное увеличение проницаемости кишечного барьера, что коррелирует с эндотоксемией.

Существует прямая связь между воспалением кишечника и артропатией, которая может быть индуцирована не только патогенными микроорганизмами, но и симбиотической факультативной нормофлорой, способной поддерживать хронический воспалительный процесс в условиях потери толерантности и нарушения кишечного барьера. Предполагается участие кишечной микрофлоры также в патогенезе системных заболеваний соединительной ткани, например, анкилозирующего спондилоартрита, при котором не удается окончательно идентифицировать специфический микробный агент. В развитии идиопатической болезни Паркинсона показано участие нервной системы кишечника и дорсальных ядер блуждающего нерва. Предполагают, что причиной этого заболевания является не центральная нервная система, а пока еще не идентифицированный возбудитель, способный проходить слизистый барьер желудочно-кишечного тракта и далее через постганглионарные кишечные нейроны и демиелинизированные волокна достигать ядер блуждающего нерва и ЦНС, поднимаясь выше по мозговому стволу в подкорковые ядра, и, наконец, в кору головного мозга. Нельзя также исключить и гематологический путь проникновения бактерий и токсинов в периферическую и центральную нервную систему, учитывая тот факт, что эндотоксин способен разрушать гематоэнцефалический барьер.

Наиболее тяжелая и трудно диагностируемая полиорганная патология может возникать в результате сочетанного воздействия различных видов микроорганизмов. Не только патогенные бактерии, вирусы, грибы и их токсины, но также компоненты микробов-ком-

менсалов (например, пептидогликаны лактобацилл и сенной палочки), способны многократно усиливать токсичные эффекты эндотоксина, вызывая синергическое увеличение генерации кислородных радикалов и провоспалительных цитокинов со всеми вытекающими последствиями, вплоть до летального эффекта. Показано 1000-кратное усиление действия эндотоксина энтеробактерий при одновременном внутрибрюшинном введении в организм мышей стафилококкового энтеротоксина. Выявлен и альтернативный диареегенный механизм действия эндотоксина грамотрицательных бактерий — дозозависимая экспрессия цитокинов и молекул адгезии на эпителиоцитах в собственной пластинке тонкого кишечника сопровождается активацией нейтрофилов, макрофагов и эозинофилов с выходом лейкоцитов из сосудов и инфильтрацией ими кишечной стенки и развитием инфекционно-воспалительного типа диареи. Широко обсуждается участие ЛПС грамотрицательных бактерий в поддержании липидного дистресс-синдрома и прогрессировании атеросклероза.

Недавно детально обсуждалась проблема развития эндогенной оппортунистической инфекции. Известно, что на каждом участке эпителиальных покровов имеется характерная для него микрофлора, к которой организм формирует местную толерантность. Стабильность симбиотической микрофлоры осуществляется с помощью клеток естественного и адаптивного иммунитета и эпителиальных клеток, которые активируются через образраспознающие рецепторы. В гомеостаз включены многообразные процессы, начиная с создания слизистого слоя на эпителии, регуляции реакций в эпителиальных клетках и субэпителиальной лимфоидной ткани, где синтезируются специфические молекулы IgA, которые, проходя через эпителий, присоединяют молекулу белка и превращаются в секреторные антитела, резистентные к разрушению ферментами. Активированные через образраспознающие рецепторы эпителиальные клетки Панета, продуцируют различные антимикробные соединения, главными из которых являются дефенсины. Миграция через эпителиальный слой нейтрофилов также опосредуется активацией эпителиальных клеток через образраспознающие рецепторы. Формирование местной толерантности к части нормальной микрофлоры является, несомненно, защитной реакцией организма, направленной на поддержание в нем стабильного микробиоценоза.

Имеются данные о том, что формирование местной толерантности происходит внутриутробно и в первые месяцы жизни ребенка, при его начальном контакте с микрофлорой и продуктами питания, через так называемое первичное воспаление, захватывающее всю субэпителиальную лимфоидную ткань. Для развития местной толерантности необходимо многократное повторное введение малых доз антигена при этом в формировании местной толерантности важную роль играют супрессия образраспознающих рецепторов в ответ на контакт с микробом и регуляторные Т-лимфоциты, особенно CD3+, CD4+ и CD25+ клетки. Синергизм частично объясняет тяжелое клиническое течение при смешанных бактериальных инфекциях по сравнению с заболеванием, вызванным одним видом возбудителя.

Подчеркивается важность периода беременности для транслокации бактерий и микробных молекулярных паттернов (ММП) в возможной эпигенетической иммунорегуляции у эмбрионов. Особое значение может иметь еще малоизученное явление иммунорегулируемого эпигенетического импринтинга в результате БТ и воздействия ММП на эмбрион в течение беременности, потенциально обеспечивающих будущее потомство первичным микробиомом. Согласно этому предположению, первоначальный контакт плода с ММП в матке обеспечивает примирование иммунной системы и эпителия к последующей ответной реакции на патогены и комменсалы и проявлениям врожденного иммунитета.

Явления транслокации кишечной микробиоты, в том числе и представителей комменсальных микроорганизмов, наблюдаются как в случае различных нарушений барьерной функции (например, при иммунодефицитных состояниях), так и в физиологических условиях, что может сопровождать процессы естественного иммуногенеза. Отдельным важным, но еще малоизученным процессом транслокации комменсальных кишечных микроорганизмов наряду с иммунными факторами молозива и материнского молока являются связь кишечника с молочными железами материнского организма и осуществление последующей передачи их новорожденному.

В последние годы стало известно, что большинство бифидобактерий, колонизирующих кишечник новорожденных, представлены материнскими штаммами бифидобактерий, присутствующих в грудном молоке. Было показано, что преобладающими видами бифидобак-

терий были *B. longum* (77% случаев), *B. bifidum* (26%), *B. catenulatum* (15%) и *B. breve*. При этом концентрация бифидобактерий в миллилитре грудного молока достигала $1,4 \times 10^3$, концентрация бифидобактерий в 1 л молока — $7,5 \times 10^5$. Дополнительными исследованиями показана генетическая связь материнской кишечной бифидофлоры с аналогичной системой новорожденного, причем пробиотики, используемые матерью, значительного влияния на эту связь не оказывали. Секвенирование и анализ геномов бифидобактерий позволили обнаружить гены, детерминирующие продукцию ферментов, расщепляющих олигосахариды грудного молока, что обеспечивало их жизнеспособность в естественной молочной среде. Именно поэтому выделяемые штаммы являются хорошими кандидатами пробиотиков.

Механизмы транслокации и появления кишечных симбионтов в молочных железах, активизируемые во время беременности и лактации, еще не до конца ясны, однако биологическая целесообразность этого явления очевидна. В период лактации происходит перенос клеток фагоцитов из лимфоидной ткани, ассоциированной с кишечником, к грудным железам через лимфатические и периферические кровеносные сосуды. Показано, что бактериальная транслокация представляет уникальное физиологическое событие, нарастающее с течением беременности и лактации. Это обеспечивает иммунный импринтинг новорожденных с помощью фагоцитов — носителей комменсальных бактерий матери — и их молекулярных паттернов, содержащихся в грудном молоке.

Из кишечника через материнские молочные железы транслокация некоторых симбионтов, в частности бифидобактерий и лактобацилл, способствует установлению бифидофлоры и кисломолочной кишечной микробиоты, а также развитию иммунной системы новорожденного, что важно для понимания возможностей иммунологической модуляции и коррекции в терапевтических и профилактических целях. В качестве векторов-транспортёров таких транслокатов служат дендритные и другие клетки СМФ. Дендритные клетки могут пенетрировать через эпителий толстой кишки, захватывать комменсальные бактерии, которые при этом могут сохранять жизнеспособность в течение нескольких дней. В эксперименте на лабораторных животных было показано, что миграция дендритных клеток ограничивалась преимущественно мезентеральными лимфатически-

ми узлами. Известно, что при беременности и лактации повышается экспрессия MadCAM-1 (Mucosal Addressin Cell Adhesion Molecule 1), представляющего собой молекулы адгезии лимфоидных образований на слизистых оболочках, в том числе в протоках молочных желез, что привлекает иммунные клетки, происходящие из лимфоидных тканей кишечника. В этих механизмах помимо адрессина-1 играет роль и молекула-1 адгезии ангиоцитов VCAM-1 (Vascular Cell Adhesion Molecule-1), а также хемокин мукозного эпителия CCL28. Во время беременности и лактации активизируются циркуляция иммунных клеток и их проникновение в молочную железу. Этот процесс может быть связан с механизмами хоминг-эффекта и распространения иммунокомпетентных клеток в процессе формирования мукозной иммунной системы и лимфоидной ткани слизистых оболочек новорожденного, что требует дальнейшего изучения.

Повышенное внимание исследователей к углубленному изучению барьерных структур и механизмов проницаемости кишечника для микроорганизмов привлечено в связи с пониманием и признанием важной роли микробиоты, и особенно комменсальных представителей микроэкологической среды как одних из основных детерминант иммунных реакций организма. Эти вопросы напрямую связаны с КБ, его проницаемостью для микроорганизмов и их продуктов, и также требуют углубленных комплексных исследований как с профилактической, так и лечебной точки зрения. Для их успешного осуществления необходимы новые комплексные подходы с использованием новейших методов микробиологии, иммунологии, патологии, биохимии и др. Среди перспективных направлений отмечаются исследования молекулярно-клеточных и рецепторно-сигнальных путей и механизмов в процессах микробной колонизации кишечника и взаимодействия специализированных клеточных структур энтероцитарного барьера с ММП, запускающих каскадные механизмы воспалительных и других ответных реакций организма.

В числе ранних проявлений воспаления отмечаются микроциркуляторные реакции и их нарушения, проявляющиеся чередованием ишемии и реперфузии и приводящие к гипоксии и тканевым повреждениям. Эти процессы тесно связаны с нарушениями проницаемости и образованием дефектов в КБ, способствующими БТ и развитию локальных и системных воспалительных реакций, размеры и

специфика которых определяется многими факторами как организма хозяина, так и микробиоты. Важным патогенетическим звеном при этом является повышенный апоптоз и замедленное очищение макроорганизма от апоптотических клеток кишечника, что усиливает воспаление и замедляет репаративные процессы. В естественном клиренсе от них играет существенную роль молочнокисло-эпидермальный ростовой фактор 8 (MFG-E8). В экспериментах на модели ишемии кишечника у мышей, сопровождающейся развитием воспалительной реакции, введение рекомбинантного MFG-E8 показало значительное повышение клиренса от апоптотических клеток, уменьшение БТ в региональные лимфоузлы, снижение нейтрофильной инфильтрации и ускорение регенеративных процессов. Большой интерес представляет дальнейшее изучение микроциркуляторных нарушений тканей кишечника как основной причины ишемических нарушений, способствующей развитию воспалительных реакций.

Биомикроскопическими исследованиями микроциркуляторных изменений в брыжейке кишечника крыс, вызванных гистамином, одним из типичных медиаторов воспаления экспериментально показана потенциальная профилактическая и лечебная перспективность глицина и, возможно, других натуральных метаболитов при нарушениях микроциркуляции.

В изучении влияния микробиоты на формирование и активность врожденного иммунитета организма хозяина, в том числе барьерные способности кишечника и другие аспекты взаимодействия (включая возможности транслокации материнских кишечных комменсалов с грудным молоком новорожденному), перспективны комплексные микробиологические, иммунологические, патофизиологические и другие исследования с использованием адекватных биомоделей, включая гнотобиотов.

В заключение следует отметить, что расшифрованные механизмы микробной транслокации из просвета кишечника в системный кровоток свидетельствуют о широком распространении этого феномена. Однако дальнейшая судьба микроорганизмов, транслоцировавших во внутреннюю среду организма хозяина, тесно связана с функцией врожденного иммунитета и степенью патогенности или апатогенности инфекта.

III. УРОГЕНИТАЛЬНЫЙ АНАЭРОБИОЗ И ФОРМИРОВАНИЕ ОСЛОЖНЕНИЙ В АКУШЕРСТВЕ И ГИНЕКОЛОГИИ

Наиболее частой эндогенной инфекцией (ЭИ) является урогенитальный анаэробноз (УГА), который представляет собой полимикробный клинический синдром, развивающийся вследствие замещения во влагалище пероксидпродуцирующих лактобактерий большим количеством анаэробных бактерий и сопровождающийся увеличением рН. Встречается у 25–45% женщин репродуктивного возраста, частота встречаемости у беременных — 15–25%, у беременных женщин в группах повышенного риска — 30–38%, у женщин с рецидивирующими хроническими заболеваниями влагалища — 64–80%. Нередко УГА может сочетаться и с другими разновидностями эндогенного инфекционного процесса.

Формирование урогенитального анаэробноза можно представить следующим образом. На начальном этапе под влиянием эндогенных или экзогенных триггерных факторов формируется дисбиотический процесс (дисбактериоз) влагалища с преобладанием анаэробов или анаэробный дисбактериоз влагалища (АДВ) или бактериальный вагиноз (БВ), сопровождающийся снижением количества облигатной микрофлоры. Он может ограничиваться бактериемией и антигемиемией в результате чрезмерного (надпорогового) накопления факультативной условно-патогенной эндогенной бактериальной анаэробной микрофлоры.

Распространенное в медицинской литературе название «бактериальный вагиноз» после появления тест-систем Фемофлор с ис-

пользованием real-time PCR и возможности определения нескольких разновидностей дисбиотического процесса во влагалище и их сочетания — становится не совсем корректным по нескольким причинам. Во-первых, в названии не отражается преобладание именно факультативной условно-патогенной анаэробной бактериальной микрофлоры над облигатной микробиотой (*Lactobacillus spp.*, *Bifidobacterium spp.*). Название «вагиноз» отражает в целом факт формирование дисбиоза влагалища, не конкретизируя, какие из патогенов преобладают в вагинальном биотопе: аэробные, анаэробные бактерии или грибы рода *Candida*. Из множества названий, кроме «бактериального вагиноза», которыми пытались в течение нескольких десятилетий охарактеризовать данный инфекционный процесс (неспецифический вагиноз, анаэробный вагиноз, вагинальный бактериоз, вагинальный лактобациллез, аминокольпит, гарднереллез, мобилункоз, влагалищные выделения с ключевыми клетками, «синдром дефицита лактобактерий»), пожалуй, наиболее удачным, на наш взгляд, можно считать «анаэробный вагиноз», отражающий преобладание именно анаэробной микрофлоры над остальными представителями микробиоты влагалища, и поэтому не случайно, что ни одно из названий не заняло свое достойное место в МКБ-10.

Во-вторых, если рассматривать формирование эндогенной инфекции как универсальный процесс, характерный не только для женской репродуктивной системы, то по аналогии с дисбиозом, не корректно говорить по той же причине об «энтерозе», как о нарушении микробиоценоза в кишечнике, «оризосе», как о нарушении микробиоценоза полости рта. А как тогда характеризовать эти нарушения в уретре?

Следовательно наиболее логичным и отражающим сущность инфекционного процесса, его этапность при формировании эндогенной инфекции являются следующие варианты названия: анаэробный дисбактериоз влагалища или анаэробный бактериальный дисбиоз влагалища или дисбиоз влагалища с преобладанием анаэробной бактериальной микрофлоры. Следует отметить, что если мы применяем в названии обозначение «дисбиоз», то обязательно мы должны вводить в название уточнения — «бактериальный» или «грибковый», так как понятие «дисбиоз» намного шире, чем «дисбактериоз». Дисбактериоз характеризует нарушение качественного и количественного состава бактериальной микрофлоры, а дисбиоз включает наруше-

ния, касающиеся не только бактериальной микрофлоры, но и других представителей микробиоценоза (грибов, вирусов, простейших).

На следующем этапе формирования урогенитального анаэробноза как эндогенной инфекции в 40% случаев может развиваться вагинит и воспалительный процесс в других органах мочеполовой системы (вариант местной негенерализованной эндогенной инфекции) с нарушением их функции. При распространении патогенов за пределами мочеполовой системы и возникновении воспалительных очагов в органах других систем можно говорить о генерализованной эндогенной инфекции. При этом может отсутствовать размножение бактерий в крови и иметь место транзиторная бактериемия и антигенемия, а также отсутствовать другие клинико-лабораторные признаки сепсиса. Однако при выраженном ослаблении иммунорезистентности может формироваться септицемия и септикопиемия со всеми их проявлениями и последствиями.

Основными пусковыми факторами в формировании урогенитального анаэробноза являются следующие:

1) изменение рН влагалищного содержимого (причины как эндогенные, так и экзогенные);

2) индукция профага в лактофлоре при лизогении, приводящая к уничтожению пула облигатной лактофлоры и, в результате этого, к снижению колонизационной резистентности;

3) нарушение в системе общего и местного иммунитета (не последнюю роль в этом случае может играть эндокринный статус и половые инфекции).

Механизм влияния изменения рН является наиболее показательным при формировании бактериального вагиноза (БВ) или дисбиоза влагалища с преобладанием анаэробных бактерий факультативной составляющей вагинальной микробиоты (рис. 8). Доказано, что адгезия вагинальных штаммов лактобацилл на эпителиальных клетках связана с их фибронектинсвязывающей способностью, причем взаимодействие микроорганизмов с фибронектином специфично, наиболее эффективно при низких значениях рН (4,0) и зависит от времени инкубации. Увеличение способности связывания фибронектина у вагинальных штаммов лактобацилл при низких значениях рН может играть роль в поддержании экологического баланса вагинального биотопа. Важно, что благодаря утилизации гликогена лактобациллы сами поддерживают необходимый уровень рН.

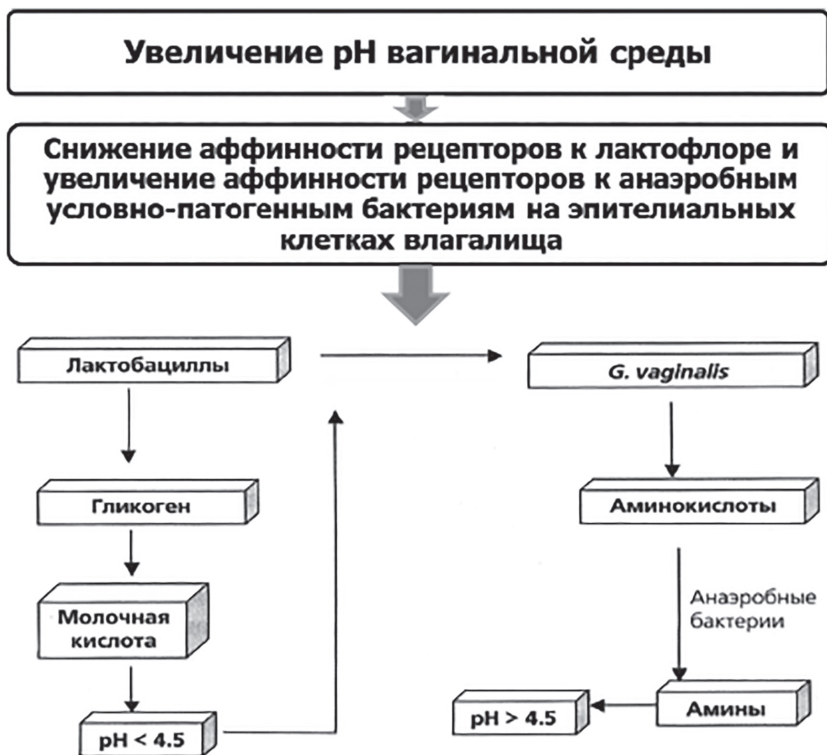


Рис. 8. Влияние увеличения pH вагинальной среды на микробиоту влагалища

Немаловажное значение при этом имеет уровень эстрогенов, определяющий количество гликогена и плотность рецепторов на эпителиальных клетках к лактофлоре. Сдвиг pH влагалищного содержимого в щелочную сторону ($>4,5$), происходящий вследствие воздействия различных экзогенных и эндогенных факторов, является неблагоприятным для жизнедеятельности нормальной кислотофильной микрофлоры и приводит к размножению анаэробных бактерий. Вероятно, это происходит по причине снижения адгезивной способности лактобацилл из-за снижения аффинности к ним их рецепторов и уменьшения плотности рецепторов на вагинальном эпителии. Усиление ощелачивания вагинальной среды происходит до-

полнительно за счет метаболизма самих анаэробов под воздействием микробных декарбоксилаз и образования биогенных диаминов (кадаверина, путресцина и других продуктов). При этом создаются благоприятные условия для размножения таких представителей факультативной части микробиоты, как некоторые энтеробактерии, бактерии из рода *Mycoplasma* и рода *Ureaplasma*.

Совсем новым является объяснение снижения количества лактофлоры влагалища за счет индукции профага при лизогении (рис. 9). В результате проведенных исследований авторы показали высокую степень видовой и внутривидовой гомогенности индивидуальных популяций влагалищных лактобацилл. Кроме того, с помощью ПЦР-системы были обнаружены лизогенные изоляты лактобактерий. Детекция свободной фаговой частицы после митоминовой индукции лизогенных культур может говорить в пользу гипотезы о роли фаговой инфекции в развитии анаэробного дисбактериоза и других разновидностей дисбиотического процесса.

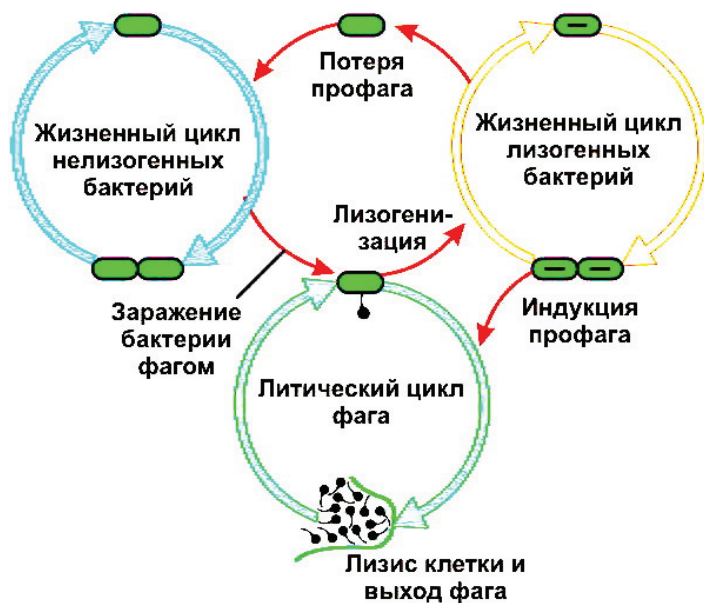


Рис. 9. Индукция профага в лактофлоре

Влияние иммунного статуса, эндокринных факторов, а также некоторых экзогенных половых инфекций и их сочетания на формирование дисбиоза влагалища было представлено в целой серии научных работ. Нормальное состояние репродуктивного тракта женщины зависит от сложных механизмов регуляции и кооперации эпителия слизистой оболочки половых путей, местной микрофлоры, клеток иммунной системы и продуцируемых ими биологически активных веществ и гормональной регуляции. При этом важнейшая роль отводится эндокринным влияниям, которые являются чаще всего опосредованными через воздействие на систему иммунитета (рис. 10).

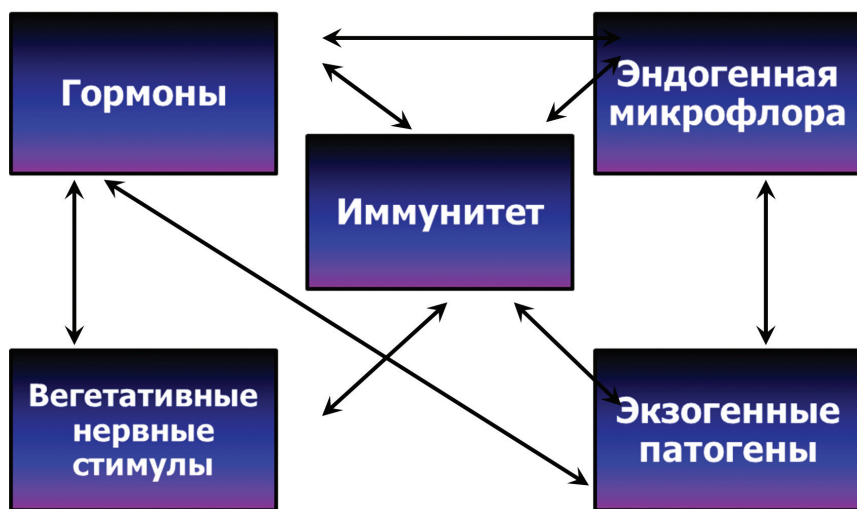


Рис. 10. Взаимосвязь нейроэндокринной, иммунной систем и экзо- и эндогенной микрофлоры

При этом доказано разнонаправленное действие гормонов и вегетативных нервных стимулов на адаптивную иммунную систему. Так, гормон роста, пролактин, инсулиноподобный фактор роста, инсулин, тироксин, холинергические сигналы имеют преимущественно стимулирующее, а глюкокортикоиды, адренкортикотропный гормон, андрогены, эстрогены, катехоламины, адренергические сигналы — преимущественно ингибирующее действие.

Доказано опосредованное влияние стероидных гормонов на иммунную систему женских половых путей через антипротеазы, обладающие антимикробной функцией. Так, группа антипротеаз, которая представлена секреторным ингибитором лейкоцитарных протеаз (secretory leukocyte protease inhibitor, SLPI) и элафином (elafin или PI3), а также уровень β -дефенсина (b-defensins) зависимы от эстрогенов и прогестерона, эффект которых не однонаправленный в разные фазы менструального цикла.

Подготавливая репродуктивный тракт к беременности, эстрогены и прогестерон перестраивают иммунную систему в фаллопиевых трубах, матке, цервикальном канале и влагалище. Эпителиальные клетки этих органов, подверженные гормональной регуляции, играют решающую роль в межклеточной коммуникации и секретируют иммуноглобулины (IgA и IgG) в просвет репродуктивного тракта. Эпителий матки и труб экспрессирует рецепторы TLR1, влияя на адгезию патогенных бактерий, вирусов и грибов. В некоторых работах показано, что успешное внедрение одного патогенного микроорганизма открывает путь для последующей инфекции. При этом чем сильнее микроорганизм подавляет эффект TLR, тем активнее его распространение. Резистентность влагалища к инфекции во многом определяется насыщенностью организма эстрогенами, которые стимулируют пролиферацию многослойного плоского эпителия и повышают продукцию гликогена в поверхностных клетках. И поэтому наиболее значимое угнетение резидентной микрофлоры наблюдается при дисфункции яичников, менее существенное — при гиперпролактинемии и изменении уровня гормонов гипофиза.

Большой интерес представляют работы, выполненные на экспериментальных животных с удаленными яичниками. Показано значительное различие в микрофлоре между здоровыми крысами и крысами с овариоэктомией. У последних микрофлора характеризовалась меньшей численностью бактерий, отсутствием анаэробов, меньшим количеством стрептококков и энтерококков. Однако *Clostridium perfringens*, *Bacteroides*, *Staphylococcus epidermidis* и *Staph. aureus* были обнаружены в больших количествах. Назначение только одного эстрадиола привело к восстановлению лактобациллярной микрофлоры. В опытах на обезьянах с гистерэктомией, получавших лечение эстрогенами, была показана невосприимчивость их к инфекции обезьяньего вируса им-

мунодефицита. В то же время животные, которых лечили прогестероном, как и те, которых не лечили совсем (контрольные), оказались высоко восприимчивыми к заражению.

Гормональному влиянию подвержены не только местные иммунные факторы женских половых путей и облигатная эндогенная микрофлора, но и некоторые экзогенные патогены, например *Chlamydia trachomatis*, играющая значимую роль в запуске урогенитального анаэробноза. Доказано, что гормональный фон во время внедрения патогенов может иметь протективный эффект. Была исследована экспрессия генов хламидии и тип включений в ткани (стадия развития). Обнаружена зависимость проявления инфекции от доминирования эстрогенов. Была изучена перестройка генов хламидии под влиянием эстрогенов и прогестерона. Оба гормона приводили к значительному сдвигу в экспрессии генов самих хламидий (25% транскриптом). Эстрадиол оказывал регуляцию на 151 ген, включенный в липидный и нуклеотидный метаболизм. Важно то, что эстрадиол регулировал 6 генов (*omcB*, *trpB*, *cydA*, *cydB*, *pyk* и *yggV*), что предполагает стрессорный ответ, аналогичный ответу при образовании aberrantных форм хламидий. Авторы также наблюдали морфологические изменения, характерные для персистенции хламидий. Прогестерон оказывал регуляцию энергетического метаболизма патогенов. Полученные данные помогают понять механизмы персистенции патогена при хронической урогенитальной хламидийной инфекции и отсутствие санирующего эффекта при проведении антибиотикотерапии.

С другой стороны, экзогенная хламидийная инфекция проявлялась хроническим воспалительным процессом в придатках матки, который, в свою очередь, сопровождался нарушением яичникового ответа на гонадотропную стимуляцию и недостаточностью лютеиновой фазы менструального цикла на фоне абсолютной и относительной гиперэстрогемии, а также возникала транзиторная гиперпролактинемия. Бесплодие у больных хламидиозом обусловлено не только локальными воспалительными изменениями придатков матки, но и дисфункцией гипофизарно-яичниковой и гипофизарно-тиреоидной системы в сочетании с повышением содержания кортизола и тестостерона сыворотки крови. Все это, в свою очередь, опосредованно крайне негативно отражалось на состоянии вагинального биотопа.

Представленный материал является свидетельством достаточно сложных взаимоотношений эндокринной и иммунной систем, приводящих к изменению микробиоты влагалища вплоть до формирования дисбиотического процесса (чаще всего с преобладанием анаэробных бактерий).

Влияние основных эндокринных синдромов на микробиоту влагалища в обобщенном виде можно представить следующим образом (рис. 11).

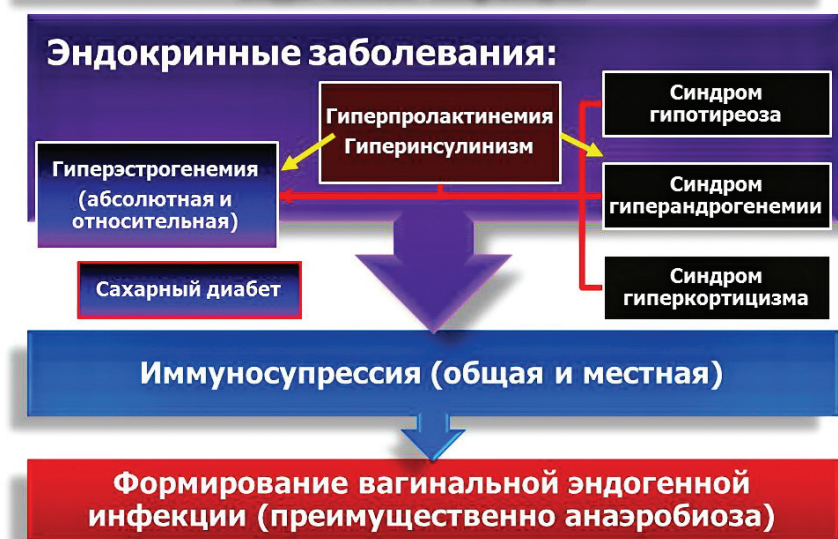


Рис. 11. Основная эндокринная патология и вагинальная эндогенная инфекция

При синдроме гипотиреоза, синдроме гиперандрогенемии и синдроме гиперкортицизма может формироваться абсолютная и относительная гиперэстрогемия, которая обладает иммуносупрессивным воздействием на общие и местные иммунные реакции. При этом синдром гиперпролактинемии и гиперинсулинизм усиливают нарушения в структуре менструального цикла, как опосредованно (усугубляя синдром гиперандрогенемии), так и непосредственно (при синдроме гиперпролактинемии), нарушая фолликулогенез и создавая неовуляторные циклы, а также недостаточность лютеино-

вой фазы. В качестве результирующего влияния может быть формирование вагинальной эндогенной инфекции, чаще с преобладанием анаэробной бактериальной микрофлоры. Хотя выше указанные эффекты на систему иммунитета и микрофлору половых путей являются дозозависимыми и разнонаправленными при различных уровнях гормонального стимула, а также избирательно могут влиять на Th1- и Th2-типы иммунного ответа (табл. 5). Хотя эффекты некоторых гормонов на иммунитет не совсем известны и требуют дальнейшего изучения.

Таблица 5

Влияние гормональных стимулов на врожденный и адаптивный иммунитет женщины (обобщенные данные)

Гормоны	Значения гормонов		
	снижены	в референтных пределах	повышены
Тиреоидные	—	+	—
Пролактин	—	+	—
Кортизол	—	±	—
Андрогены		—	— (>Th2)
Эстрогены	—	±	— (>Th1)
Прогестерон		±	— (>Th1)
Паратгормон	—	+	
Инсулин	—	+	—

Примечания: + стимулирующее влияние; — угнетающее влияние; ± воздействие на разные звенья иммунной системы разнонаправленные.

>Th1 — преобладающее влияние на Th1-тип иммунного ответа (угнетение)

>Th2 — преобладающее влияние на Th2-тип иммунного ответа (угнетение)

Возбудители половых инфекций как разновидность экзогенных факторов могут также влиять на влагалищный микробиоценоз, вероятнее всего, как непосредственно, так и опосредованно через указанные эндокринно-иммунные механизмы.

При формировании анаэробного дисбактериоза или анаэробного бактериального дисбиоза (бактериального вагиноза) из всех представителей факультативной эндогенной микробиоты основными участниками являются бактерии из родов *Gardnerella*, *Atopobium* и *Prevotella* (табл. 6).

Таблица 6

Основные бактериальные патогены, участвующие в формировании анаэробного дисбактериоза влагалища (бактериального вагиноза)

Тип	Порядок	Род
Firmicutes	Clostridiales	<i>Veillonella</i> <i>Megasphaera</i> <i>Peptoniphilus</i> <i>Dialister</i> <i>Lachnobacterium</i> BVAB1 (Bacterial vaginosis associated bacterium 1) BVAB2 (Bacterial vaginosis associated bacterium 2) BVAB3 (Bacterial vaginosis associated bacterium 3)
Actinobacteria	<i>Actinomycetales</i>	<i>Mobiluncus</i>
	<i>Bifidobacteriales</i>	<i>Gardnerella</i>
	<i>Coriobacteriales</i>	<i>Atopobium</i> <i>Eggerthella</i>
<i>Bacteroidetes</i>	<i>Bacteroidales</i>	<i>Prevotella</i> <i>Porphyromonas</i>
<i>Fusobacteria</i>	<i>Fusobacteriales</i>	<i>Fusobacterium</i> <i>Leptotrichia</i> <i>Sneathia</i>

Из недавно пополнивших список «участников» (*Atopobium vaginae*, *Mycoplasma genitalium*, *Leptotrichia* и *Megasphaera species*, неидентифицированными видами *Clostridium*) все, кроме микоплазм, оказались строгими анаэробами.

При УГА формируются различные полимикробные сообщества, способные длительно существовать в вагинальном биотопе благодаря образованию биопленок, в частности, известно, что планктонные культуры бактерий в 5 раз более чувствительны к воздействию высоких концентраций H₂O₂ и 4–8 раз — к воздействию молочной кисло-

ты, по сравнению с микроорганизмами, заключенными в биопленку, установлено, что биопленки при УГА структурно представлены преимущественно видом *G. vaginalis*, на который приходится 60–95% от массы пленки, остальную часть биопленки занимает *A. vaginae*. Надо отметить, что синергизм между указанными микроорганизмами подтверждается тем фактом, что *A. vaginae* крайне редко выделяется в отсутствие *G. vaginalis*, *G. vaginalis* в ряде случаев рассматривают в качестве инициатора формирования биопленки, поскольку первичная колонизация влагалища *G. vaginalis* создает оптимальные условия для последующего роста анаэробных микроорганизмов. При этом только до 5% от биопленки составляют виды *Lactobacillus spp.* Различные формы синергизма внутри бактериального сообщества при данной разновидности дисбиоза влагалища были описаны ранее на примере комменсализма *Prevotella bivia* и *G. vaginalis*, который был продемонстрирован *in vitro*. Продукция *P. bivia* аммиака на средах, обогащенных аминокислотами, способствовала росту *G. vaginalis*.

Свойство бактерий к образованию микробных биопленок, под которыми понимают сложно организованные сообщества — это эволюционно выработанный механизм выживания микроорганизмов в естественных условиях обитания. В биопленках адсорбированные друг к другу и к поверхности бактериальные клетки заключены в продуцируемый ими же биополимерный матрикс. Надо отметить, что биопленкообразование характерно как для симбионтных бактерий (в том числе *Lactobacillus spp.*), так и для патогенных микроорганизмов при формировании УГА. Биополимерные субстанции, представленные в основном гликопротеинами, протеогликанами и липополисахаридами, подобно фильтру обеспечивают поступление питательных веществ из окружающей среды к микроорганизмам и одновременно препятствуют проникновению антибактериальных препаратов в глубину биопленки. Последнее приобретает особое значение при разработке терапевтической тактики при лечении персистирующей, толерантной к антибиотикотерапии инфекционной патологии, в частности, при рецидивирующих формах УГА, в патогенезе которых биопленкообразование играет ведущую роль. Коммуникации между бактериями внутри микробного сообщества осуществляется посредством регуляторной системы, обозначаемой как «чувство кворума» (Quorum Sensing, QS-система). Этим термином

описывается феномен социального поведения бактерий, который заключается в том, что микроорганизмы, объединенные одной биопленкой, принимают коллективные решения демократическим путем при помощи «химического голосования» — синтеза высокоспецифичных сигнальных молекул (или автоиндукторов). Биологический смысл этого явления состоит в том, что механизмы выживания микробиоты (например, продукция бактериоцинов, репликация, переход из некультивированного состояния в культивированное, синтез различных ферментов и др.) реализуются благодаря организации микробных сообществ, в пределах которых наряду с распределением функциональной «нагрузки» между бактериями имеет место совместное выполнение ряда обязанностей. Необходимо отметить, что влагалище и его уникальная микрофлора формируют тонко сбалансированную динамически изменяющуюся по структуре экосистему.

Примерно в 84% случаев УГА сочетается с дисбактериозом кишечника. Не исключается, что в этом случае УГА и дисбиотический процесс в кишечнике могут быть проявлением одной эндогенной инфекции (анаэробноза) с вовлечением в патологический процесс мочеполовой и пищеварительной систем при воздействии на них общих триггерных факторов.

Бактериальные инфекции реализуют свой патогенный потенциал в виде формирования воспалительных очагов в органах репродуктивной системы с нарушением их функции посредством воздействия эндо- и экзотоксинов. При этом нередко в инфекционный процесс вовлекаются не только возбудители экзогенных половых инфекций, но и представители эндогенной микрофлоры, формирующие дисбиоз влагалища и других органов. Этому способствует специфика метаболизма некоторых бактерий, которая обуславливает характерные проявления данного дисбиотического процесса и появление ряда осложнений.

Например, у бактероидов, фузобактерий, а также у анаэробных стрептококков и гарднерелл была выявлена высокая способность к продукции фосфолипазы А₂. Последняя, в свою очередь, активирует продукцию простогландинов путем освобождения арахидоновой кислоты из ее эфирной формы.

У беременных женщин бактериальные протеазы и липазы могут воздействовать на хориоамниотическую мембрану, приводя ее к раз-

рыву. Нарушение целостности хориоамниотической оболочки в совокупности с увеличением концентраций простагландинов в амниотической жидкости инициируют преждевременные роды. Органические кислоты, продуцируемые грамотрицательными анаэробами, а также бактериями рода *Mobiluncus* (в частности, янтарная кислота), ингибируют функциональную активность полинуклеарных нейтрофилов, с чем связывают малое количество последних или их полное отсутствие в выделениях из влагалища при бактериальном вагинозе. *G. vaginalis* могут продуцировать токсичные биопродукты, к которым относятся муколитические ферменты и гемолизин. Воздействуя на эритроциты, гемолизин вызывает образование многочисленных пор в эритроцитарной мембране. Гемолизин является также лейкотоксическим фактором, вызывающим структурные и функциональные нарушения лейкоцитов в виде их разбухания и снижения направленного лейкотаксиса. Одним из факторов супрессии лейкоцитов является сукцинат — продукт метаболизма бактерий рода *Bacteroides*, также присутствующих в больших количествах в вагинальных образцах женщин с бактериальным вагинозом. Сукцинат ингибирует хемотаксическую способность лейкоцитов и их фагоцитарную способность.

Таким образом, функции лейкоцитов могут подавляться синергистическим эффектом гемолизина гарднерелл и сукцината бактероидов.

Целый ряд исследований разных лет подтверждает участие липополисахаридов (ЛПС) грамотрицательных бактерий в патогенезе отдельной акушерско-гинекологической патологии, в том числе при эмбриональной резорбции, задержке внутриутробного развития и антенатальной гибели плода, преждевременных родах, преэклампсии, плацентарной дисфункции. Уровни эндотоксинемии и провоспалительных цитокинов являются маркерами хронического эндогенного инфекционно-воспалительного заболевания разных отделов генитального тракта с поражением сети органов репродуктивной системы женщин.

Так, доказано, что при дисбиотическом состоянии вагинального биотопа, по сравнению с нормобиоценозом, у женщин наблюдается увеличение концентрации ЛПС в системном кровотоке в 7 раз, уровня эндотоксинсвязывающего белка (LBP — lipopolysaccharidebinding protein) — в 2 раза и титров IgG к core-региону ЛПС — в 1,7 раза.

Участие ЛПС в патогенезе анаэробного дисбактериоза влагалища (бактериального вагиноза) согласуется с тем, что указанный синдром нередко протекает без признаков воспалительной реакции, в основе чего лежит снижение функциональной активности нейтрофилов, проявляющейся незавершенностью фагоцитоза. Последнее, возможно, связано с воздействием сверхвысоких концентраций ЛПС грамотрицательных бактерий, доминирующих при вагинозе, на лейкоциты, которые привели к снижению фагоцитарной активности и цитотоксическому эффекту.

Установлено также более чем десятикратное повышение концентрации ЛПС в сыворотке крови у женщин с бесплодием на фоне хронических неспецифических воспалительных заболеваний органов малого таза, ведущих к снижению уровня антиэндотоксиновых антител и угнетению активности гранулоцитарного звена антиэндотоксинового иммунитета.

Индуцированные эндотоксином иммунопатологические изменения гомеостаза, проявляющиеся эндотелиальной дисфункцией, во многом идентичны таковым при развитии преэклампсии, что свидетельствует об универсальности механизмов их формирования и позволяет рассматривать преэклампсию как модель системной эндотоксинемии. Последнее является современной концепцией, объясняющей феномен преэклампсии с позиции реализации негативных биологических эффектов ЛПС на фоне недостаточности ЛПС-связывающих и ЛПС-элиминирующих систем. Так, было показано, что при тяжелой преэклампсии уровень ЛПС в сыворотке повышается многократно на фоне угнетения синтеза иммуноглобулинов к соге-региону ЛПС. При этом известно, что основным источником ЛПС при преэклампсии может служить кишечная микробиота. В условиях сниженной тканевой перфузии вследствие периферического генерализованного вазоспазма при преэклампсии может происходить усиленная транслокация грамотрицательных бактерий и их эндотоксина через ишемизированную кишечную стенку.

Наряду с кишечным биоценозом, другим резервом ЛПС является вагинальный биотоп, особенно при дисбактериозе влагалища с преобладанием анаэробов, когда удельный вес грамотрицательных микроорганизмов увеличивается в тысячи раз, а атрофические изменения слизистой оболочки влагалища, обусловленные воздействи-

ем бактериальных ферментов, способствуют проникновению ЛПС в развитую венозную и лимфатическую сосудистую сеть органов репродуктивной системы в период гестации.

Показано, что гемоциркуляция ЛПС на фоне угнетения антиэндоксинового иммунитета может проявляться частым развитием токсикоза первой половины беременности, угрозой прерывания беременности на ранних сроках, а также аномалиями родовой деятельности. Доказано невынашивание беременности при дисбиотических состояниях генитального и кишечного трактов. В 30–40% случаев причиной преждевременных родов является инфекционный фактор.

Другим, не менее существенным следствием инфекционно-воспалительных заболеваний матери является формирование плацентарной недостаточности, частота которой на фоне инфекции достигает 50–60%. Основным «посредником» повреждающего действия ЛПС на плаценту считается провоспалительный цитокин IL-1. Доказано, что нарушения в системе гемостаза при беременности в сторону повышения коагуляционного потенциала крови в последующем приводят к тромбозам спиральных артерий, сосудов ворсин, хориальной пластины и сосудов пуповины, что клинически проявляется развитием плацентарных нарушений, гипоксией и гипотрофией плода. Возможно, именно ЛПС грамотрицательных бактерий запускает коагуляционный каскад, завершающийся тромбообразованием в маточно-плодово-плацентарных сосудах, поскольку ранее установлена способность ЛПС вызывать нарушения в системе гемостаза и микроциркуляции, которая подтверждена в экспериментах на животных.

В ряде случаев неблагоприятные исходы беременности обусловлены сопутствующими нарушениями в системе гемостаза, в том числе антифосфолипидным синдромом, характеризующимся множественными тромбозами жизненно важных органов на фоне высокого титра антифосфолипидных антител. В опытах продемонстрировано, что интраамниотическое введение ЛПС влечет за собой тяжелые последствия как для материнского организма, способствуя развитию хориоамнионита, так и для плода, вызывая повреждения центральной нервной системы и формирование врожденных пороков и аномалий.

IV. ЗНАЧЕНИЕ ЭНДОГЕННОЙ ИНФЕКЦИИ В ПАТОФИЗИОЛОГИИ «БОЛЬШИХ АКУШЕРСКИХ СИНДРОМОВ»

Примерно в 84% случаев вагинальный дисбиоз сочетается с дисбиозом кишечника. Не исключается, что в этом случае оба эти патологических процесса могут быть проявлением одной эндогенной инфекции с вовлечением соответствующих биотопов при воздействии на них общих триггерных факторов.

Ведущая роль эндогенной инфекции кишечного и вагинального биотопов в генезе «больших акушерских синдромов» подтверждается результатами множества экспериментов *in vitro*, опытов с участием лабораторных животных, клинических исследований, систематических обзоров и метаанализов. Термин «большие акушерские синдромы» обозначает осложнения беременности, для которых характерны:

- 1) полиэтиологичность;
- 2) продолжительный период доклинического развития заболевания;
- 3) частое вовлечение плода;
- 4) клинические проявления, основу которых составляют преимущественно адаптивные реакции (например, ПР рассматриваются как защитная реакция материнского организма от инфицированных тканей плода и его оболочек), а также;
- 5) развитие осложнений выстраивается на взаимодействии генетических и средовых факторов.

Вероятно, сходство патофизиологических механизмов ПР, ПЭ, СЗРП связано с наличием универсальных молекулярных соедине-

ний, участвующих в развитии основных инфекционно-ассоциированных гестационных осложнений. Не исключено, что «медиаторный каскад», являющийся ключевым звеном патогенеза большинства акушерских осложнений, может быть следствием массивной системной эндотоксинемии, с которой в последние годы связывают развитие широкого спектра инфекционных и неинфекционных заболеваний.

В зависимости от сроков гестации воздействие бактериальных патогенов может приводить к развитию различных клинических синдромов. Если мишенью «инфекционной атаки» в первой половине беременности выступает хорион (плацента), то впоследствии может развиваться комплекс нарушений, условно обозначаемый в зарубежной литературе «ишемической болезнью плаценты», объединяющий синдромы ПЭ, СЗРП, ПР и ПОНРП. Последствия бактериальной инвазии во второй половине беременности связывают с усиленным воспалительным ответом материнского организма на инфекционные патогены, что может приводить к развитию ПР, ПЭ.

1. Преждевременные роды

Преждевременными называют роды, наступившие в сроки беременности от 22-й до 37-й недели, начиная с первого дня последней нормальной менструации при регулярном менструальном цикле. ПР являются ведущей причиной неонатальной заболеваемости и смертности и занимают одну из основных позиций в структуре причин детской смертности в возрасте до 5 лет. По данным ВОЗ в соответствии со статистическими отчетами 184 стран, показатели ПР варьируют от 5% до 18% от числа рожденных детей, при этом средняя частота ПР во всем мире составляет 9,6%. Критерии регистрации живорождения в РФ изменили с 2012 г. с момента учета детей с массой тела 500 г и более, родившихся в сроке более 22 недель, что безусловно несколько негативно отразилось на динамике ПР в нашей стране. Так, если в 2008 г. частота ПР составила 3,6% от общего числа родов, в 2009 г. — 4,1%, в 2010 г. — 3,8%, в 2011 г. — 3,9%, то в 2012 г. раньше 37 недель родились уже 4,3% детей. По данным на сентябрь 2016 г. за период 2015 г. в РФ «угрозу прерывания беременности» регистрировали в 19% случаев от общего числа закончивших беременность, «угрозу ПР» — в 13% случаев.

В соответствии со сроком гестационного периода ПР делятся на очень ранние (22–27 недель 6 дней включительно); ранние ПР (28–30 недель 6 дней), собственно ПР (31–33 недели 6 дней) и поздние ПР (34–36 недель 6 дней). Кроме представленной классификации, ПР дифференцируют в зависимости от причин их развития. Показано, что 50% ПР являются спонтанными с интактными плодными оболочками, в 20% ПР развиваются вследствие ПРПО, а в 30% ПР представляют собой роды с помощью кесарева сечения или индуцированные через естественные родовые пути, показанием для которых являются угрожающие жизни состояния со стороны матери и/или плода (при тяжелой ПЭ, СЗРП, ПОНРП и др.).

В литературе условно различают модифицируемые (поддающиеся коррекции) и немодифицируемые (не поддающиеся коррекции) факторы риска развития ПР. Последние включают в себя ПР в анамнезе, этническую принадлежность (негроидная группа), возраст менее 18 и старше 40 лет, низкий ИМТ, невысокий социально-экономический статус, рубцовые изменения или аномалии шейки матки, пороки развития матки, преждевременную дилатацию шейки матки (>2 см) или сглаживание (>80%), многоплодную беременность, многоводие и другие. Напротив, отказ от курения, снижение стрессовых нагрузок и облегчение трудового процесса, коррекция питания, «борьба» с анемией, а также своевременное лечение инфекций относят к эффективным мерам нивелирования «управляемых» причин ПР.

Индукция ПР, по всей вероятности, сопряжена либо с действием локальных стимулирующих импульсов, либо с несвоевременным (преждевременным) ослаблением ингибирующих механизмов, обеспечивающих поддержание миометрия в состоянии покоя. В целом же этиологическую основу ПР составляют 4 группы факторов, связанные с развитием внутриутробной инфекции (ВУИ), с плацентарными кровоизлияниями (гематомами), перерастяжением ткани миометрия, а также стрессом, активирующим «гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую ось» матери и/или плода.

В среднем этиологию 40–50% спонтанных ПР связывают с непосредственным воздействием различных инфекционных патогенов. При этом бактериальная инфекция признается ведущей в этиологии ПР. Важно отметить, что инфекционно-воспалительные причи-

ны, как правило, являются индукторами очень ранних и ранних ПР (с 22-й до 32-й недели гестации).

Практический интерес представляет собой определение наиболее вероятного источника инфекции, в качестве которого может выступать любой биотоп женского организма, в том числе вагинальный, кишечный и оральный. Влияние состояния вагинального микробиоценоза на частоту ПР подтверждается результатами исследования, в котором было показано, что женщины с нормальной вагинальной микрофлорой в I триместре имеют на 75% более низкий риск ПР (до 35 недель), по сравнению с беременными с нарушенной влагалищной микробиотой. Отсутствие вагинальных *Lactobacillus spp.* в I триместре коррелирует с 2,4-кратным увеличением риска ПР и 6-кратным ранних ПР. Результаты метаанализа демонстрируют, что БВ во время гестации в 2 раза увеличивает риск ПР, наличие БВ в сроках <16 недель ассоциируется с 7-кратным увеличением риска ПР, а <20 недели с 4-кратным. Тем не менее установлено, что лечение БВ до 20 недели гестации существенно не снижает частоту ПР. По мнению отдельных авторов, воспалительная реакция, сопровождающая АВ, в большей степени согласуется с опосредованной, медиаторами воспаления индукцией ПР, хориоамнионитом и ПРПО, чем при БВ. При этом показано, что АВ у беременных сопряжен с 3-кратным повышением риска очень ранних ПР. Показано, что ХИ в 4 раза повышает риск ранних ПР и в 2,5 раза ПР до 35-й недели беременности, что подтверждается результатами систематического обзора. Однако пусковые механизмы, приводящие к неблагоприятным исходам беременности, при ХИ окончательно не установлены. До недавнего времени именно влагалищной микробиоте принадлежала роль основного источника бактериальных патогенов, ответственных за инфицирование плода и/или плодных оболочек восходящим путем. Однако работы последних лет разрушили сложившиеся стереотипы о том, что инициация ПР связана исключительно с распространением инфекции из вагинального биотопа к плаценте. Метагеномные исследования позволили опровергнуть догму о «стерильности» плаценты и тканей плода при физиологическом течении гестации после обнаружения бактериальных флотипов в плаценте, при отсутствии клинических или патоморфологических признаков хориоамнионита. Установлено, что плацента обладает собственным уникальным

микробиомом, различающимся у женщин с «доношенной» и «недоношенной» беременностью.

Плацентарный микробиом по составу филотипов имеет максимальное сходство с микробиомом ротовой полости и формируется преимущественно из непатогенных комменсалов следующих видов: *E. coli* (род *Escherichia spp.*); *Prevotella tanneriae*, *Bacteroides spp.*, *Streptomyces avermitilis*, *Propionibacterium acnes*, *Rhodococcus erythropolis*, *Neisseria polysaccharea*, *Neisseria lacramica* и реже — *Fusobacterium spp.*, большая часть из которых относится к грамотрицательным бактериям. В эксперименте внутривенное введение *Fusobacterium nucleatum* (грамотрицательный анаэроб, характерный для ротовой полости) в организм мышей при беременности, приводило к селективной колонизации указанными бактериями исключительно плацентарной ткани, в то время как другие паренхиматозные органы (селезенка, печень) не подвергались контаминации. Возможно, что способность *F. nucleatum* повреждать эндотелий адгезинами и увеличивать его проницаемость облегчает проникновение в ткани других УПМ. Кроме того, у беременных мышей, которым проводили инокуляцию *Campylobacter rectum* и *Porphyromonas gingivalis* регистрировали ограниченное воспаления в плаценте с увеличением экспрессии TLR4, ответственных за распознавание ЛПС грамотрицательных бактерий. Клинические наблюдения также свидетельствуют в пользу утверждения о том, что УМП, ассоциированные с воспалительными заболеваниями пародонта, преимущественно представлены грамотрицательными анаэробами, существенно повышают риск ПР, вероятно, мигрируя гематогенным путем в область раздела «мать—плод». Данные двух метаанализов указывают на то, что наличие заболеваний пародонта у матери втрое повышает риск рождения недоношенных детей, а лечение снижает риск ПР на 35%.

В настоящее время число научных работ, посвященных изучению роли кишечной микробиоты в индукции ПР, достаточно ограничено. Результаты одного из исследований впервые демонстрируют наличие качественных отличий между микробиомом кишечника женщин, родивших в срок, и беременных с ПР. Молекулярно-генетическими методами выявлено снижение уровней таксонов *Clostridium* кластера XVIII, *Clostridium* кластера IV, *Clostridium* подкластер XIVα и *Bacteroides* в фекальной микробиоте женщин с ПР. Полученные дан-

ные, позволяют авторам работы выдвинуть предположение о том, что снижение кишечных клостридий, участвующих в активации пула Трег-лимфоцитов, приводит к снижению продукции иммуносупрессивного ИЛ-10, что увеличивает восприимчивость беременной к инфекционным патогенам и способствует развитию воспаления, индуцирующего ПР. Действительно, ранее было зарегистрировано уменьшение популяции Трег-клеток и снижение их функциональной активности в периферической крови при ПР. Однако авторам исследования не удалось установить причинно-следственные взаимосвязи между составом кишечной микробиоты и развитием ПР, что диктует необходимость проведения продольных исследований с целью уточнения вопроса, является ли дисбаланс кишечной микрофлоры индуктором материнского ССВО или причиной активации механизмов, направленных на подготовку матки и шейки матки к ПР.

Участие грамотрицательных бактерий в этиологии ПР, а также расшифровка индуцируемых ими молекулярных реакций на протяжении длительного времени изучают в различных экспериментах с лабораторными животными. Результаты опытов с СЗН/НеJ линиями мышей с наличием мутации в TLR4, у которых после введения ЛПС (*E. coli*) не регистрировали развитие ПР, в отличие от нормальных мышей, у которых инфузия ЛПС в 100% случаев приводила к развитию ПР, подтверждает значимость ЛПС и TLR4-зависимых механизмов в генезе ПР. Внутриматочное или интраперитонеальное введение ЛПС в середине гестационного периода инициирует ПР у мышей в течение 24 часов через активацию TLR4 типа, повышение синтеза сигнальных молекул, в том числе провоспалительных цитокинов и простагландинов. В клинических исследованиях показано, что у беременных с урогенитальной инфекцией экспрессия TLR4 в цервикальном эпителии, в плаценте, в мононуклеарных клетках увеличивается в 2 раза по сравнению со здоровыми женщинами, а реализация ВУИ сопряжена с 7-кратным увеличением экспрессии TLR4 в плаценте. В этой связи TLR4 наряду с TLR2 рассматривают в качестве прогностического критерия ПР. На моделях мышей было показано, что индукция ПР опосредуется TLR4 через регуляцию экспрессии генов, ответственных за синтез ферментов, участвующих в деградации простагландинов

в миометрии, плаценте, оболочках плода и других тканях. С целью детализации ЛПС-ассоциированных механизмов ПР в опыте *in vitro* в среду с плацентарной тканью добавляли ЛПС, что приводило к повышению уровня провоспалительных цитокинов IL-1, IL-6 и IL-8 в среде. Обнаружены изменения системного цитокинового профиля в сторону повышения концентрации TNF- α и IL-6 и увеличения локальной плацентарной экспрессии TNF- α . IL-6 и IL-1 α после введения ЛПС лабораторным животным.

Считается, что для ПР характерно прохождение физиологических этапов подготовки к родам и собственно родовой деятельности. Инициация процесса связана со смещением локальных концентраций противовоспалительных и провоспалительных цитокинов в сторону преобладания IL-8, IL-1 и IL-6 с изменением концентраций белков, ассоциированных с сокращением миометрия (рецепторов окситоцина, коннексина 43, рецепторов простагландинов) под влиянием эстрогенов. При беременности прогестерон, поддерживающий миометрий в состоянии покоя, подавляет экспрессию генов указанных белков. В период активации родовой деятельности, происходит трансформация изоформы прогестероновых рецепторов PR-B в неактивные PR-A, что блокирует свойство прогестерона поддерживать миометрий в состоянии расслабления. Одним из активаторов начала родовой деятельности является плацентарный кортикотропин-рилизинг гормон (CRH), нейропептид преимущественно гипоталамического происхождения, продуцируемый также тканями плаценты, концентрация которого экспоненциально возрастает по мере увеличения гестационного срока. Поскольку его накопление коррелирует со сроком беременности, сделано предположение, что CRH функционирует как «плацентарные часы» и отвечает за регулирование продолжительности гестации. Простагландины, эстрогены, прогестерон, провоспалительные цитокины способствуют подготовке родовых путей к родам и обеспечивают «созревание» шейки матки. Укорочение и размягчение шейки матки связывают с ремоделированием внеклеточного матрикса тканей за счет снижения содержания коллагена, повышения его растворимости. Несмотря на то, что конкретные механизмы, участвующие в разрыве плодных оболочек окончательно не установлены, показано, что ключевую роль в этом процессе играют MMP, представ-

ляющие собой большое семейство цинк-зависимых ферментов, к которым относят ММР-1 (интерстициальную коллагеназу), ММР-8 (нейтрофильную коллагеназу), ММР-9 (желатиназу-В), а также эластазы нейтрофилов. При патологическом «сценарии» синтез и активация ММР обеспечивается инфекционными агентами: бактерии секретируют коллагеназы, а бактериальные фрагменты (ЛПС) индуцируют производство ММР через продукцию цитокинов IL-1 и TNF- α .

В поиске оптимальных стратегических подходов к терапии ПР большая часть исследований сосредоточена на разработке и внедрении в клиническую практику фармакологических средств, подавляющих сократительную активность матки, т.е. токолитиков. Тем не менее после нескольких десятилетий исследований в обозначенном направлении не удалось найти убедительных доказательств того, что подавление маточных сокращений снижает частоту ПР, хотя указанные вмешательства способны обеспечить краткосрочное пролонгирование беременности для проведения профилактики респираторного дистресс-синдрома новорожденного и транспортировку роженицы в специализированные акушерские стационары. Установлено, что при развитии бактериально-индуцированных ПР среди женщин с признаками микробной инвазии в амнион, резистентность к стандартной токолитической терапии достигает 62%, в то время как отсутствие эффекта от проведения лечебных мероприятий, направленных на пролонгирование гестации при условии «стерильных» околоплодных вод регистрируют лишь в 13% случаев. В настоящее время на животных проводят тестирование альтернативных терапевтических препаратов, предотвращающих развитие ПР, основанных на антагонистических эффектах по отношению к TLR. Так, при использовании модели ПР с внутривенной инфузией мышам грамотрицательных *F. nucleatum* введение антагонистов TLR4 приводило к подавлению воспалительной реакции, снижению частоты ПР, но не влияло на уровень бактериальной колонизации плаценты.

Итак, целый ряд исследований последних лет подтверждает участие ЛПС в патогенезе ПР. Однако установить, играет ли ЛПС роль триггера ПР или же значение рассматриваемых гетерополимеров ограничено поддержанием патологического процесса, пока крайне затруднительно.

2. Преэклампсия

Самым грозным и, к сожалению, наименее изученным осложнением гестации считают ПЭ, которая регистрируется у 2–8% беременных. ПЭ представляет собой одну из основных причин материнской и перинатальной заболеваемости и смертности. Развитие ПЭ возможно исключительно во время беременности или в раннем послеродовом периоде. Как правило, ПЭ проявляется впервые возникшей АГ с подъемом уровня ДАД свыше 90 мм рт.ст. или САД более 140 мм рт.ст., зафиксированной дважды за 4 (по некоторым данным 6) часа, и выраженной протеинурией (>300 мг белка в суточной порции мочи, собранной за 24 ч) после 20 недель беременности ПЭ без своевременной коррекции (или родоразрешения) приводит к полиорганной недостаточности. Тяжелая ПЭ характеризуется повышением САД свыше 160 мм рт.ст. или ДАД свыше 110 мм рт.ст.; протеинурией свыше 5 г белка в суточной моче (24 часа); появлением неврологических нарушений: отеком легких; печеночной дисфункцией; нарушением функции почек (олигурия <500 мл в сутки повышение уровня креатинина); тромбоцитопенией (<100×10⁶/л); ПОНРП, СЗРП или маловодием. В эпидемиологическом отношении в развитых странах отмечается некоторое снижение общей заболеваемости ПЭ, но стабильно высокой частотой (тенденцией к повышению) ее тяжелых форм. По данным ФГБУ «ЦНИИОИЗ» МЗ аналогичные тенденции регистрируются в РФ. Учитывая отсутствие в РФ до 2013 г. строгих предписаний к обязательному использованию международных терминов, характеризующих гипертензивные расстройства во время гестации, представленные данные могут не в полной мере отражать реальную картину. Статистические данные за 2015 г., представленные в соответствии с общепринятой номенклатурой, продемонстрировали, что ПЭ средней тяжести встречалась в 1,82%, тяжелая ПЭ — в 0,28% случаев, а эклампсия — в 0,18% от числа завершивших беременность. Несмотря на положительную динамику относительных показателей, в абсолютном выражении представленные результаты указывают на весьма значимый масштаб рассматриваемой проблемы.

Опасность ПЭ в период гестации сопряжена с рядом серьезных последствий для матери и плода, таких как ПОНРП (1–4% от всех случаев ПЭ), маловодие, СЗРП (12–30% от всех случаев), а также ПР (от 15 до 20%).

ПЭ — мультифакторное заболевание, к основным факторам риска возникновения которого относят следующие: антифосфолипидный синдром, ПЭ в анамнезе, инсулинозависимый СД, многоплодная беременность, первородящая, ПЭ в семейном анамнезе, ожирение, возраст 40 лет, существующая до беременности АГ. Дополнительно к основным указывают на роль отцовского фактора в развитии ПЭ, под которым подразумевают смену полового партнера во время гестации или длительное использование барьерных методов контрацепции в период, предшествующий зачатию, что исключает «знакомство» иммунной системы будущей матери с отцовскими антигенами до наступления беременности. Парадоксальным считается тот факт, что курение в период гестации признается фактором, снижающим риск ПЭ.

Несмотря на интенсивное развитие медицинской науки, ПЭ считается «болезнью гипотез», среди которых не теряют актуальности теории генетической предрасположенности, плацентарной ишемии, оксидативного стресса, эндотелиальной дисфункции, иммунологической дезадаптации, кортиковисцеральная, аутоиммунная, связанная с дефектами системы гемостаза и, наконец, теория, патогенетически объединяющая практически все вышеперечисленные, инфекционно-воспалительная, основу которой составляют представления о ПЭ как о ССВО. Наличие «воспалительной составляющей» в развитии ПЭ подтверждается разнообразными лабораторными сдвигами, указывающими на смещение гомеостаза в женском организме в сторону развития выраженной воспалительной реакции, включающей лейкоцитоз, активацию тромбоцитов и факторов системы комплемента, увеличение концентрации СРБ и других маркеров воспаления.

Приоритетная роль плаценты в патогенезе ПЭ подтверждается как минимум двумя фактами, во-первых, после ее отторжения (или удаления) весь клинико-лабораторный симптомокомплекс, характерный для ПЭ, регрессирует в кратчайшие сроки. Во-вторых, риск развития ПЭ растет по мере увеличения массы плаценты, например, при многоплодной беременности.

В настоящее время некоторыми авторами принято различать два варианта ПЭ: «ранний» и «поздний», проявляющиеся, соответственно, до и после 34-й недели гестации. «Ранняя» ПЭ, манифести-

рующая с 20-й по 34-ю неделю, характеризуется злокачественным течением и менее благоприятным прогнозом. Показано, что при хронической АГ молодой возраст матери ассоциируются с высоким риском развития «раннего» варианта ПЭ, в то время как формирование «позднего» варианта синдрома связано с избыточным весом, СД и чаще возникает у первородящих, по сравнению с женщинами без ПЭ, риск СЗРП при раннем начале ПЭ увеличивается 7-кратно, при позднем — не более чем в 3 раза. Анализ исходов беременностей, показал, что распространенность ПЭ составляет 3,1% от общего числа завершивших беременность, раннее и позднее начато ПЭ регистрируют в 0,4% и 2,7% случаев соответственно. «Ранняя» ПЭ сопряжена с высоким риском антенатальной гибели плода (ОР 5,8; 95% ДИ 4.0–S.3) в отличие от «поздней» (ОР 1,3; 95% ДИ 0,8–2,0). Риск перинатальной смертности и/или тяжелой неонатальной заболеваемости для «ранней» и «поздней» ПЭ увеличивается в 16,4 и 2,0 раза соответственно. Принимая во внимание существенные отличия в возможных исходах «ранней» и «поздней» ПЭ, полагают, что целесообразно их рассматривать как отдельные клинические формы синдрома.

При этом «патогенетическим субстратом» для развития «ранней» ПЭ большинством исследователей признается недостаточная инвазия трофобласта и нарушение процесса трансформации спиральных артерий. Неизменные «функциональные гладкомышечные сфинктеры» в маточных сосудах обуславливают сохранение чувствительности к воздействию нейрогуморальных импульсов и способности к сокращению. Ускоренный ток крови по относительно суженным спиральным сосудам может повреждать ворсины плаценты, что стимулирует высвобождение прокоагулянтов и активацию системы свертывания, усиление тромбообразования и вызывает закупорку отдельных маточных сосудов с нарастанием тканевой ишемии. Морфологические перестройки в эндотелии маточной сосудистой сети, развиваются вследствие снижения плацентарной перфузии, обозначаются, как «атероз» (жировая дегенерация эндотелия с появлением липидных везикул в сосудистой стенке и субэндотелиального накопления CD68 «пенистых» клеток) и во многом напоминают атеросклеротические изменения. Кроме того, высокая скорость кровотока в условиях неполного ремоделирования сосудов, не позволяет в достаточном количестве извлекать необходимый объем кислорода и

питательных веществ, предназначенных для нормального роста плода, что также приводит к формированию СЗРП.

Цепочка основных патобиохимических событий, следующих за снижением плацентарной перфузии, определяется высвобождением в системный кровоток матери целого ряда биологически активных факторов, сигнальных и медиаторных молекул с последующим развитием ССВО. Органом-мишенью, принимающим основной «удар» формирующегося провоспалительного каскада, является весь материнский сосудистый эндотелий с преимущественным поражением почек, головного мозга и печени. В инициации и поддержании эндотелиальной дисфункции, которая определяет весь характерный для ПЭ симптомокомплекс, задействованы патофизиологические механизмы, включающие оксидативный и нитрозативный стрессы, стресс эндоплазматического ретикулума, увеличение уровня вазоконстрикторов тромбоксана А₂ и эндотелина на фоне снижения вазодилататоров простаглицина и оксида азота, повышение чувствительности эндотелия к ангиотензину II, дисбаланс антиангиогенных и проангиогенных факторов, активацию системы свертывания крови, высвобождение микрочастиц синцитиотрофобласта, провоспалительных цитокинов. Реализация обозначенных процессов приводит к генерализованному периферическому вазоспазму, АГ и массивной протеинурии. При этом установить причинно-следственные связи между перечисленными, зачастую параллельно протекающими процессами, не представляется возможным.

Важнейшим патогенетическим звеном развития ПЭ является оксидативный стресс, возникающий вследствие недостаточной активности антиоксидантных систем на фоне усиленной генерации активных форм кислорода, повреждающих белки, липиды и нуклеиновые кислоты, модифицируя их в токсические метаболиты с измененной функцией.

В литературе обсуждается участие в патофизиологии ПЭ так называемых «газотрансмиттеров» или эндогенно синтезируемых небольших сигнальных газообразных молекул, таких как оксид азота (NO), окись углерода (CO) и сероводород (H₂S). Все упомянутые выше молекулы недолговечны и служат регуляторами множества физиологических функций. Данные свидетельствуют о том, что сокращение их внутриклеточных концентраций имеет значение в развитии ишемии,

нарушений перфузии, повреждения тканей, АГ и воспаления, характерных для ПЭ.

Роль в патогенезе рассматриваемого синдрома провоспалительных медиаторов, высвобождающихся из плацентарной ткани и называемых молекулярными фрагментами, ассоциированными с повреждениями или опасностью (damage-associated molecular pattern molecules или alarmins) обусловлена их способностью инициировать неинфекционный воспалительный ответ со стороны материнского организма. К ним относят разнообразные химические соединения, включающие HMGB1-белок, белок теплового шока 70, S100B, актин и другие, взаимодействующие с TLR или рецепторами конечных продуктов гликирования (receptor for advanced glycation end products), которые экспрессируют клетки врожденной иммунной системы.

К наиболее значимым в развитии патофизиологии ПЭ «плацентарным продуктам», попадающим в системный кровоток после аномального ремоделирования спиральных артерий, относят микрочастицы синцитиотрофобласта. Последние обладают провоспалительным, антиангиогенным и прокоагуляционным потенциалом за счет входящих в их состав окисленных липидов, некротических клеток с токсическими эффектами, которые транспортируются в клетки-мишени (лейкоциты, эндотелиоциты и тромбоциты) материнского организма, нарушая их функции. Микрочастицы мембран синцитиотрофобласта присутствуют в материнском кровотоке при физиологической гестации, но, вероятно, по своим морфофункциональным характеристикам значительно отличаются от выделяемых плацентой при ПЭ. Показано, что циркулирующие фрагменты плаценты при ПЭ способны активировать нейтрофилы и моноциты, продукцию провоспалительных цитокинов, активных форм кислорода, увеличивать образование тромбина.

Исследования последних лет указывают на ведущую роль в патогенезе ПЭ дисбаланса проангиогенных и антиангиогенных факторов. Основными проангиогенными факторами, обеспечивающими различные этапы гестационного ангиогенеза, являются VEGF, PLGF. рецепторы VEGF-R1, VEGF-R2, VEGF-R3, экспрессирующиеся на эндотелиоцитах. VEGF стабилизирует эндотелиоциты, отвечая за их правильную морфофункциональную дифференцировку в почках, печени и головном мозге. PLGF имеет аналогичную VEGF структуру

и необходим для стимуляции ангиогенеза в условиях ишемии, воспаления и репарации. К антиангиогенным сосудистым факторам, имеющим значение при осложненной беременности, относят растворимую fms-подобную тирозинкиназу-1 (sFlt-1) и растворимый эндотелин (sEng). Функционально sFlt-1 активно синтезируемая преимущественно синцитиотрофобластом в условиях гипоксии, предназначена для ингибирования взаимодействия VEGF и PLGF с их рецепторами, что препятствует формированию нормальной структуры сосудистого эндотелия. Смещение баланса сосудистых факторов при ПЭ в сторону доминирования sFlt1 приводит к развитию эндотелиальной дисфункции, проявляющейся потерей фенестр в эндотелии клубочков почек, выпадением фибрина в субэндотелиальном слое, утолщением базального слоя капилляров в составе клубочков, т.е. «клубочковым эндотелиозом». Последнее на 40% снижает объем гломерулярной фильтрации и у 5–10% женщин с тяжелым течением ПЭ завершается острой почечной недостаточностью. Утрата фенестрированного эпителия при ПЭ в других жизненно важных органах: сосудистых сплетениях оболочек мозга и печеночных синусоидах — вызывает отек ткани соответствующей локализации. Одновременный избыток sFlt-1 на фоне дефицита VEGF при ПЭ связывают с развитием АГ и ренальной протеинурии, вызванной потерей фенестр, нарушением целостности мембран клубочков и утратой селективности клубочкового фильтра, в первую очередь, к белкам в зависимости от их размера и заряда. Установлено, что sEng способен блокировать биологические эффекты трансформирующего фактора роста- β (TGF- β), ответственного за поддержание нормального сосудистого эндотелия, тем самым ингибируя образование сосудистой трубки и повышая проницаемость сосудов. В эксперименте на животных продемонстрировано, что одновременное введение sEng и sFlt-1 вызывает развитие у беременных крыс тяжелой протеинурии, АГ, СЗРП, а также выраженной тромбоцитопении и увеличение уровня лактатдегидрогеназы, характерное для HELLP синдрома. Обнаруженные закономерности позволили использовать показатели соотношения про- и антиангиогенных факторов в рутинной практике для прогнозирования ПЭ за 5–6 недель до клинической манифестации.

ПЭ сопровождается увеличением активности прокоагулянтного звена гемостаза. ПЭ ассоциируется с активацией тромбоцитов, на-

растанием уровня продуктов деградации фибрина и избыточным отложением фибрина в межворсинчатом пространстве плаценты. При этом клетки тромбоцитарного ряда проявляют признаки активации задолго до клинической манифестации ПЭ. Сыворотка, полученная от женщин с ПЭ, содержит повышенные концентрации целого ряда маркеров повреждения эндотелия: растворимых молекул адгезии (sICAM-1, sVCAM-1 и sPECAM-1), гомоцистеина, фактора фон Виллебранда и других. Показано, что локальные и системные сдвиги в системе свертывания крови при ПЭ характеризуются следующими особенностями: повышением в материнской плазме и плаценте уровней тромбомодулина, ингибитора активатора плазминогена-1, фибриногена, тканевого тромбопластина, что в совокупности усугубляет ишемию плаценты и тканей материнского организма и усиливает провоспалительный медиаторный каскад. Наиболее драматическим исходом нарушения коагуляции при ПЭ является развитие ДВС-синдрома.

При нормальной беременности, как было отмечено ранее, происходит активация врожденного звена иммунной системы матери. При развитии ПЭ наблюдается «сверхактивация» факторов врожденного иммунитета и системы комплемента, что повышает вероятность повреждения тканей матери и плода. Считают, что в патогенезе ПЭ определенную роль играют нарушения иммунологических механизмов гестации, о чем свидетельствуют данные исследований, оценивающих вклад «отцовского фактора» в формирование характерной для ПЭ «иммунной дезадаптации». В частности, показано, что использование спермы донора повышает риск ПЭ, что связывают с отсутствием предшествующего контакта материнского организма с «отцовскими антигенами». Поддержание гестационного процесса обеспечивается присутствием необходимого количества Treg-лимфоцитов, уровень которых сокращается как на границе раздела «мать—плод», так и в системной гемодинамике, что, однако, признается не всеми авторами. Индуцированные гипоксией в плацентарной ткани провоспалительные изменения при ПЭ включают в себя повышение локальной и системной концентрации Th1-цитокинов IL-1 β , IL-6, IL-8 и TNF- α . Фенотипическая активация циркулирующих в системном кровотоке при ПЭ моноцитов заключается в повышенной экспрессии молекул адгезии CD11b, ICAM-1 и мембранной формы

CD14, предназначенной для связывания с ЛПС. Изменение функциональных свойств моноцитов при ПЭ ассоциируется с усиленной продукцией свободных кислородных радикалов и провоспалительных цитокинов. Механизмы активации моноцитов при ПЭ связывают либо с их непосредственным контактом с клетками синцитиотрофобласта, либо с растворимыми циркулирующими продуктами, высвобождающимися из плаценты (цитокинами, плацентарными микрочастицами синцитиотрофобласта, ДНК плода, АТФ и др.). Дальнейшая активация моноцитарного пула при ПЭ может быть связана с антиангиогенными факторами и провоспалительными цитокинами, вырабатываемыми плацентарной тканью, которые стимулируют выработку моноцитами медиаторов воспаления, что замыкает «порочный патологический круг». Именно с инфильтрацией макрофагами спиральных артерий при ПЭ связывают развитие в них морфологических изменений по типу «атероза». Установлено, что макрофаги и клетки трофобласта находятся в реципрокных взаимоотношениях, поэтому резкое увеличение числа макрофагов в области спиральных артерий может ингибировать процесс их ремоделирования. При этом «Th1/Th2/Th17/Treg» парадигма при ПЭ характеризуется сдвигом популяций Т-лимфоцитов в сторону преобладания активности Th1 и Th17-клеток, что согласуется со смещением гомеостаза беременной в направлении ССВО при данном осложнении. В переключении Th17/Treg показано участие sEng, который в кооперации с IL-6 блокирует сигналы TGF- β , что приводит к началу дифференцировки Th17-клеток на фоне подавления Treg-клеток.

В патогенезе «поздней» ПЭ имеют принципиальное значение «материнские» причины и практически полностью отсутствует «плацентарное звено» с неполной инвазией трофобласта, характерное для «ранней» ПЭ. В отличие от «раннего» варианта ПЭ, основу которого составляет недостаточная перфузия плаценты, позднее начало ПЭ связано с нормо- или, в ряде случаев, с гиперперфузией плаценты. Предполагают, что развитие ПЭ после 34-й недели гестации обусловлено повышенной чувствительностью эндотелия к «материнским» молекулярным стимулам, источником которых служит неизменная или гипертрофированная плацента.

В опытах *in vitro* было показано, что ЛПС ингибируют инвазию клеток человеческого трофобласта, через усиление продукции про-

воспалительных цитокинов. На участие ЛПС в патогенезе ПЭ косвенно указывают особенности экспрессии TLR4 в децидуальных клетках. Известно, что при физиологическом течении гестации уровень TLR4 на клетках трофобласта обеспечивает создание оптимальной локальной иммунологической среды на границе раздела «мать—плод», в то время как нарушение трофобластической инвазии при ПЭ под воздействием ЛПС значительно увеличивает плотность TLR4, и, как следствие, плацентарной и системной концентрации цитокинов TNF- α , IL-6 и MCP-1. Ведущая этиологическая роль ЛПС в генезе ПЭ подтверждается наличием целого ряда лабораторных моделей ПЭ, где для воспроизведения характерных для данного осложнения симптомов экспериментальным животным вводят ЛПС. При этом выявлено, что выраженность АГ и/или протеинурии, индуцированной инфузией ЛПС животным, зависит от таксономической принадлежности Гр- микроорганизмов. В частности, несмотря на фенотипическую активацию моноцитов, введение ЛПС *P. gingivalis* практически не вызывает симптомов ПЭ в отличие от ЛПС *E. coli*, инфузия которого приводит к манифестации классической клинической картины ПЭ у крыс.

Повреждающее воздействие ЛПС на плаценту, вероятнее всего, связано со способностью ЛПС стимулировать макрофаги. Показано, что избыток макрофагов при массивной инвазии ЛПС через активацию NF- κ B инициирует каспаза-зависимый апоптоз в клетках трофобласта.

Другим возможным механизмом нарушения плацентации и развития ПЭ при инфекционных атаках может быть прямое и опосредованное повреждение ЛПС сосудистого эндотелия. Патоморфологическая картина в маточно-плацентарных сосудах при развитии ПЭ во многом идентична таковой при атеросклеротическом поражении крупных магистральных сосудов. С другой стороны, в последние годы активно обсуждается участие ЛПС в патогенезе атеросклероза. Показано, что ЛПС способны вызывать альтерацию и пролиферацию гладкомышечных и эндотелиальных клеток сосудов, активировать макрофаги интимы артерий, индуцируя их трансформацию в пенистые клетки, перенасыщенные эфирами холестерина, которые активированные макрофаги «отнимают» у липопротеинов низкой удельной плотности. Формирование атеросклеротических бляшек

с элементами фиброза является следствием пролиферации клеток эндотелия и гладких мышц, активации макрофагов и соединительнотканых элементов.

«Поздняя» ПЭ при сохраненной структуре плаценты может развиваться в ответ на воздействие ЛПС через формирование мощного, повреждающего эндотелий медиаторного каскада, что связывают с повышением «провоспалительного потенциала» организма в период подготовки к родам. Действительно, внесение ЛПС в образцы крови, полученные от беременных в сроке >34 нед, индуцирует максимальный провоспалительный цитокиновый ответ *in vitro*. Участие ЛПС в генезе ПЭ подтверждается исследованиями, в которых показано угнетение синтеза IgG к core-региону ЛПС при тяжелой ПЭ на фоне нарастания системного уровня ЛПС.

В соответствии с результатами клинического наблюдения оказалось, что применение антибиотиков в первой половине гестации повышает риск развития ПЭ на 28%, а наличие инфекций МВС на 22%, по сравнению с беременными, не применяющими антибиотики и не имеющими указанной патологии соответственно. Учитывая, что самое активное высвобождение ЛПС происходит при массивной гибели грамотрицательных бактерий, усиливающейся на фоне антибиотикотерапии, логично предположить, что резкое увеличение концентрации ЛПС в естественных резервуарах при лечении антибиотиками, способствует повышению их транслокации в системный кровоток и реализации негативных биологических эффектов ЛПС, что приводит к развитию ПЭ. Недавно установили наличие качественных различий между кишечной микробиотой при физиологической беременности и ПЭ, для которой характерно снижение кишечных симбионтных бактерий.

Результаты целого ряда экспериментов и клинических исследований подтверждают фундаментальную роль грамотрицательных бактерий и ЛПС в патогенезе ПЭ.

3. Синдром задержки роста плода

К «большим акушерским синдромам» относят СЗРП, под которым подразумевают неспособность плода достичь его генетически детерминированных размеров. Отсутствие четких дефиниций и стро-

гих диагностических критериев, разработанных в рамках международного консенсуса ведущими экспертами на основании доказательных данных, затрудняет диагностику и интерпретацию результатов лабораторных и инструментальных обследований для верификации диагноза СЗРП. В отличие от патологической задержки роста плода, в зарубежной практике выделяют синдром «малый для гестационного срока» (small for gestational age, SGA), под которым понимают уменьшение размеров плода, связанных с физиологическими причинами.

Статистика по частоте СЗРП в РФ, которая остается относительно стабильной, так же как и в случае с ПЭ, не может считаться истинным отображением проблемы, в связи с неоднозначностью трактовки результатов обследований для оценки состояния плода и отсутствием единых терминов. В то же время считается, что СЗРП осложняет течение приблизительно 3–15% всех беременностей в США и Европе, достигая частоты 55% в развивающихся странах. СЗРП ассоциируется с высокими показателями перинатальной смертности, а также неблагоприятными отдаленными последствиями для ребенка, обусловленными развитием гипоксической ишемической энцефалопатии и церебрального паралича.

К факторам риска СЗРП относят низкий социально-экономический статус, юный возраст, недостаточность питания, курение, наркоманию, высокий ИМТ, СД, АГ, наличие СЗРП, ПЭ в анамнезе и в семье, тромбофилии, аутоиммунные болезни, плодовые факторы (генетические заболевания плода, многоплодные беременности) и инфекционные заболевания.

Большинство авторов рассматривают ПН в качестве одной из главных причин, непосредственно приводящих к замедлению роста плода вследствие нарушения поступления питательных веществ и кислорода через плаценту. Формирование ПН обусловлено нарушением развития плаценты в ранние сроки, изменением морфологической структуры, что ограничивает ее функциональные возможности. Как было описано выше, процесс плацентации начинается с миграции клеток трофобласта, которые вторгаются в стенки спиральных артерий и модифицируют их в низкорезистентные сосуды относительно крупного калибра, обеспечивающие поступление материнской артериальной крови в межворсинчатое пространство. Ве-

роятной патогенетической основой развития ПН и СЗРП является нарушение трансформации спиральных артерий. Наиболее весомым вкладом в развитие СЗРП считают материнскую инфекцию, наличие которой в 50–60% случаев сопровождается нарушением структуры и функции плаценты.

Основным «посредником» деструктивного действия ЛПС на плаценту считают провоспалительный цитокин IL-1, что, однако, признается не всеми авторами. В пользу данного факта свидетельствуют результаты опыта с предварительным введением рекомбинантного антагониста рецептора IL-1-Ra до инъекции ЛПС, предотвращающее развитие плацентарных нарушений и, напротив, у животных, которым в период гестации был введен только ЛПС, наблюдается массивное повреждение плацентарной ткани.

Как известно, нарушения в системе гемостаза при беременности в сторону повышения коагуляционного потенциала в последующем приводят к тромбозам спиральных артерий, сосудов ворсин, хориальной пластины и пуповины, что клинически проявляется развитием ПН, гипоксией и гипотрофией плода. Свойство ЛПС грамотрицательных бактерий запускать коагуляционный каскад, завершающийся тромбообразованием в плацентарных сосудах подтверждено в экспериментах на животных. Так, при введении ЛПС *Y. pseudotuberculosis* изменения параметров системы гемостаза характеризовались гиперкоагуляцией, депрессией фибринолиза в раннем периоде (через 4 ч после введения ЛПС) с последующей (через 8 ч после введения ЛПС) коагулопатией потребления и тромбоцитопенией, что соответствовало стадиям развития ДВС-синдрома. Деструкция и повышение проницаемости эндотелия сосудов микроциркуляторного русла нарастали пропорционально длительности воздействия ЛПС. Исследования по ранней диагностике СЗРП в настоящее время направлены на поиск лабораторных биомаркеров или УЗ-критериев, которые позволили бы прогнозировать развитие синдрома, поскольку профилактическое лечение СЗРП может быть эффективным до окончания «второй волны» инвазии трофобласта в 16–18 недель.

Работы разных лет подтверждают прямое или опосредованное участие ЛПС грамотрицательных бактерий в патогенезе ПР, ПЭ и СЗРП. Однако определить, играет ли ЛПС роль триггера в инициации рассматриваемых осложнений либо значение его ограничивается

поддержанием патологического процесса, крайне затруднительно. Не исключено, что ЛПС грамотрицательных бактерий является своеобразным молекулярным субстратом, замыкающим «порочный патологический круг» при развитии «больших акушерских синдромов». В этой связи меры по ограничению избыточной колонизации биотопов женского организма грамотрицательными бактериями можно рассматривать в качестве резерва по снижению частоты поздних акушерских осложнений.

Схема патогенеза ЛПС-ассоциированных поздних акушерских осложнений представлена на рис. 12.

V. ПРИНЦИПИАЛЬНЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ЭНДОТОКСИНЕМИИ В АКУШЕРСТВЕ И ГИНЕКОЛОГИИ

1. Диагностика эндогенной инфекции и эндотоксинемии

Вопросы диагностики эндогенной инфекции у женщин достаточно хорошо разработаны и не представляют затруднений. Диагностика должна включать следующие составляющие:

- 1) констатацию дисбиоза и воспалительных очагов в биотопах (в том числе в мочеполовой системе и желудочно-кишечном тракте);
- 2) оценка выраженности эндотоксинемии;
- 3) определение триггерных факторов, приводящих к формированию эндогенной инфекции.

Современные возможности оценки микробиоценоза различных биотопов представлены в табл. 7.

Таблица 7

Методы оценки микробиоценоза биотопов (основные)

Микробиоценозы	Основные методы
Гастроинтестинальный	Бактериологический метод; МАНК (Колонофлор-8 и -16)
Назофарингеальный	Бактериологический метод
Урогенитальный (у женщин)	МАНК (Фемофлор-16 или -17), бактериологический метод
Кожных покровов	Бактериологический метод
Бронхолегочный	Бактериологический метод, МАНК

Для оценки урогенитальной эндогенной инфекции у женщин (дисбиоза влагалища как начального этапа) применяют МАНК. Был проведен сравнительный анализ эффективности идентификации анаэробов с помощью ПЦР и традиционного бактериологического исследования (рис. 13) и доказана намного большая эффективность молекулярно-биологических методов. На сегодня создана технология Фемофлор-16, основанная на использовании полимеразной цепной реакции (ПЦР) «в режиме реального времени» (*PCR real-time*). Эта технология позволяет дать самую полную количественную и качественную характеристику нормальной и условно-патогенной флоры урогенитального тракта у женщин. Фемофлор позволяет проводить исследование труднокультивируемых анаэробных микроорганизмов и при этом обладает высокой чувствительностью (97%) и специфичностью (97%). Молекулярно-генетический метод ПЦР в режиме «реального времени» (Фемофлор-16) одновременно идентифицирует до 25 трудно культивируемых микроорганизмов до вида и определяет их количественное содержание, поэтому может быть использован как альтернативный бактериологическому методу в исследовании условно-патогенных микроорганизмов для ранней диагностики инфекционного процесса во влагалище. Основной областью (основные показания) применения данной медицинской технологии является оценка качественного и количественного состава микроорганизмов, составляющих микробиоценоз влагалища у женщин репродуктивно-го возраста, в том числе при беременности, а именно:

- 1) определение этиологической причины дисбиотического состояния (что делает возможным осуществление направленной этиотропной терапии);
- 2) определение степени выраженности дисбиотических нарушений (в результате чего становится возможной индивидуализация объема терапии);
- 3) оценка эффективности проводимой терапии и результатов лечения;
- 4) мониторинг восстановления нормальной микрофлоры влагалища.

Еще одной альтернативной методологией детекции состояния микроэкологии при различных дисбиотических процессах, являются методы хромато-масс-спектрометрии (ХМС) и газожидкостной хро-

матографии (ГЖХ). С помощью этих методов, позволяющих одновременно идентифицировать практически неограниченное количество различных микроорганизмов, удалось количественно оценить состав нормальной микрофлоры женщины и установить соотношение анаэробных и аэробных бактерий во влагалищных выделениях. Однако до настоящего времени ХМС и ГЖХ применяются лишь для научных исследований и не включены в перечень методов обследования пациентов с бактериальным вагинозом и другими дисбиотическими процессами.

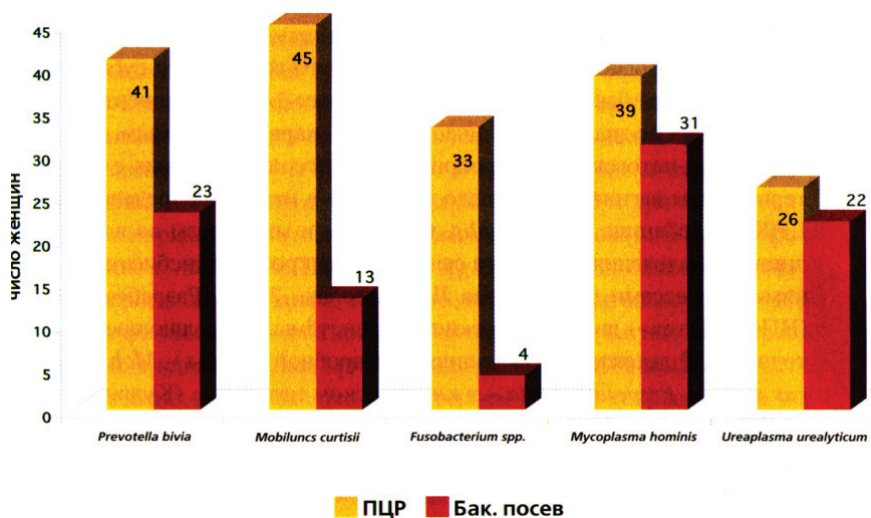


Рис. 13. Сравнительный анализ ПЦР и бактериологического исследования

При диагностике дисбиотического процесса влагалища (при урогенитальном анаэриозе) до настоящего времени используются в практическом здравоохранении старые традиционные критерии Амсела:

- 1) жидкие серовато-белые гомогенные выделения (иногда пенистые);
- 2) рН влагалищной жидкости >4,5;
- 3) появление «рыбного» запаха при добавлении щелочи (10% КОН);

4) присутствие «ключевых клеток» при световой иммерсионной микроскопии.

Однако с началом применения МАНК они являются больше вспомогательными методами (для скрининга).

Диагностика воспалительных очагов часто предшествует всем другим составляющим диагностического комплекса, так как больные обращаются в первую очередь с субъективными признаками (жалобами), обусловленными наличием воспалительных очагов. Включает весь комплекс объективной оценки:

1) гинекологический осмотр (оценка наружных половых органов, области ануса и уретры, влагалищный осмотр в зеркалах, бимануальное исследование тела матки, бимануальное исследование придатков, оценка смещения шейки матки);

2) лабораторные методы (микроскопия соскобов и др.);

3) инструментальных методов (УЗИ, лапароскопия, гистероскопия, кольпоскопия и др.).

Для оценки эндотоксинемии применяют следующие методы:

1) исследование активности эндотоксина (ЕАА — endotoxin activity assay);

2) определение уровней антител (IgG, IgA, IgM) к core-региону ЛПС;

3) определение уровня растворимой формы CD14 в крови.

Недостатками исследования активности эндотоксина являются следующие:

1) недостаточная информативность при низких концентрациях эндотоксина;

2) он определяет не непосредственно концентрацию эндотоксина, а индуцированную ЛПС кислородпродуцирующую способность нейтрофилов конкретного больного в присутствии специфических анти-ЛПС-антител, т.е. тест зависит еще и от активности нейтрофилов пациента.

Большое значение имеет оценка триггерных факторов (заболеваний), которые могли привести к формированию эндогенной инфекции и эндотоксинемии. Она включает обследование у смежных специалистов для выявления эндокринной, терапевтической, неврологической, иммунной и другой патологии, а также проф-факторов.

Из триггерных факторов (особенно при урогенитальной эндогенной инфекции) имеет значение определение экзогенной сексуально-трансмиссивной (половой) инфекции.

Для исключения экзогенной половой инфекции (хламидийной, трихомонадной, нейссеральной) тестовой системы Фемофлор недостаточно, поэтому дополнительно целесообразно также использовать современные диагностические (лабораторные) подходы. Необходимо помнить о том, что успех диагностики и лечения экзогенной половой инфекции у женщин зависит от качественной реализации этих составляющих у их половых партнеров.

Согласно современным зарубежным (ВОЗ) и отечественным рекомендациям и с учетом нашего многолетнего опыта, обследование на экзогенные (наиболее значимые) половые инфекции (СТЗ) должно включать:

На хламидийную инфекцию (*Chlamydia trachomatis*).

1. Серологическое исследование сыворотки крови на тест-системах с использованием фосфатазно-щелочного конъюгата — определение IgG и IgA к хламидиям.

2. Исследование соскобного материала из эндоцервикса и вагины в ПЦР (материал можно смешать в одном эппендорфе). Предпочтительно использовать *real-time PCR* в качественной постановке.

На трихомонадную инфекцию (*Trichomonas vaginalis*).

1. Световая микроскопия фиксированного соскобного материала из эндоцервикса и вагины.

2. Нативная микроскопия отделяемого из эндоцервикса и вагины (светлополярная или темнопольная) — способ раздавленной капли*.

3. Посев соскобного материала из эндоцервикса и вагины (в одну пробирку) на жидкую питательную среду (предпочтительно зарубежного производства — например, HiMedia Laboratories Pvt. Limited — Индия). ***Инкубация при 36°С — до 5–7 суток!***

4. Допустимо применение ПЦР на тест-системах **исключительно зарубежного производства** для исследования соскобов из эндоцервикса и влагалища в одной пробе.

* При положительном результате другие прямые тесты можно не проводить, так как нативная микроскопия обладает почти 100% специфичностью. При отрицательном нативном тесте — обязательное исследование в ПЦР и культурально (оптимальный вариант);

у женщин допускается применение одного из указанных тестов. У мужчин при отрицательной ПЦР — обязательное культуральное исследование эякулята.

На нейссерияльную инфекцию (*Neisseria gonorrhoeae*).

1. Световая микроскопия фиксированного соскобного материала из эндоцервикса и вагины.

2. Исследование соскобного материала из эндоцервикса и вагины в ПЦР (материал можно смешать в одном эппендорфе). Предпочтительно использовать *real-time* ПЦР в качественной постановке.

Подтверждающими инфекцию тестами должны быть следующие:

1) при нейссерияльной инфекции — положительная ПЦР или *real-time* ПЦР;

2) при трихомонадной инфекции — положительный результат нативной микроскопии и/или посева и/или ПЦР;

3) при хламидийной инфекции — сочетание тестов, указанных в табл. 8.

Таблица 8

Критерии лабораторного подтверждения диагноза хронической (персистирующей) урогенитальной хламидийной инфекции у женщин

Варианты	Косвенные (серологические) тесты		Прямой тест (ПЦР или <i>real-time</i> ПЦР)
	IgG	IgA	
1	+/-	+	-
2	+/-	+	+
3	+/-	-	+

Оценка кишечного биотопа происходит по общепризнанной методике — по посеву кала на дисбиоз с определением чувствительности УПМ к антибиотикам и бактериофагам по критериям, представленным в табл. 2.

2. Принципиальные подходы по лечению эндогенной инфекции и эндотоксинемии

Коррекция эндогенной инфекции в акушерстве и гинекологии должна включать несколько этапов:

1) провести комплексное восстановление микробиоценоза и ликвидировать воспалительные очаги в различных биотопах при доказанном его нарушении;

2) ослабление или ликвидация эндотоксинемии, исходящей из одного или нескольких биотопов;

3) устранение всех триггерных факторов, запустивших эндогенную инфекцию.

Первая и вторая задача может решаться одновременно с помощью лечебного комплекса, который должен включать:

1) этиотропные препараты в различной комбинации (по результатам диагностики): антибактериальные, антипротозойные, противогрибковые, бактериофаги;

2) системную энзимотерапию;

3) сорбенты;

4) иммуномодулирующие препараты;

5) органопротекторы;

6) противовоспалительную терапию (в том числе физиотерапию);

7) противовоспалительную терапию (в том числе физиотерапию);

8) симптоматическую терапию;

9) психотерапию;

10) коррекцию нормофлоры: применение про-, пре- и синбиотиков, трансплантации фекальной микробиоты.

Устранение дисбиотического процесса и воспалительного очага (-ов) в отдельно взятом (например, урогенитальном) или нескольких биотопах должно предполагать:

1) коррекцию («модификацию») факультативной части микробиоты с учетом характера дисбиоза, которую, в свою очередь, можно представить в двух вариантах:

а) в виде санации от отдельных ее представителей;

б) в виде минимизации их количества (обсемененности).

2) усиление облигатной части влагалищной микробиоты с помощью сочетанного применения про- и пре- и синбиотиков для создания колонизационной резистентности.

При этом санация желательна от экзопатогенов (как триггерных факторов эндогенной инфекции), которые представляют наибольшую опасность в плане возникновения воспалительных очагов, осложнений, а также из-за большой вероятности возникновения клиниче-

ских проблем у половых партнеров (*Neisseria gonorrhoeae*, *Trichomonas vaginalis*, *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma genitalium*).

При выраженной устойчивости патогенов к антибактериальным препаратам и внутриклеточной персистенции некоторых из них (*Chlamydia trachomatis*, вирусы) санация бывает невозможна. В этом случае первостепенное значение имеет тактика «сдерживания» или минимизация их количества с целью создания стойкого равновесия с облигатной микрофлорой.

Особенно она оправдана и в отношении других (менее патогенных) представителей факультативной части влагалищной микробиоты: *Gardnerella vaginalis*, *Enterococcus spp.*, *Ureaplasma spp.*, *Mycoplasma hominis*, *Bacteroides spp.*, *Atopobium spp.* и т.д.

Как правило, при наличии экзогенной половой инфекции и формировании в результате этого эндогенной инфекции использование антибактериальных и антипротозойных средств решает одновременно две задачи:

- 1) воздействие на возбудителя экзогенной половой инфекции;
- 2) воздействие на представителей факультативной части эндогенной микробиоты, определивших дисбиотический процесс.

В качестве этиотропной терапии (вместе с антибиотиками или вместо антибиотиков) можно применять фаготерапию (перечень препаратов представлен в табл. 9).

Таблица 9

Препараты бактериофагов

Название препарата	Состав из фагов против патогенов
Бактериофаг стафилококковый	<i>Staphylococcus spp.</i>
Бактериофаг стрептококковый	<i>Streptococcus spp.</i>
Бактериофаг псевдомонас аеругиноза (синегнойный)	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Бактериофаг коли	<i>E. coli</i>
Бактериофаг клебсиелл пневмонии очищенный	<i>Klebsiella pneumonia</i>
Бактериофаг клебсиелл поливалентный очищенный	<i>Klebsiella pneumonia</i> , <i>Klebsiella ozaenae</i> , <i>Klebsiella rhinoscleromatis</i>
Бактериофаг дизентерийный поливалентный	<i>Shigella flexeneri I-IV и VI типов и Shigella sonnei</i>

Название препарата	Состав из фагов против патогенов
Бактериофаг сальмонеллезный групп А, В, С, D, E	Сальмонеллы гр. А — <i>Salmonella Paratyphi A</i> ; гр. В — <i>S. paratyphi B</i> , <i>S. typhimurium</i> , <i>S. heidelberg</i> ; гр. С — <i>S. newport</i> , <i>S. choleraesuis</i> , <i>S. oranienburg</i> , <i>S. infantis</i> ; гр. D — <i>S. dublin</i> , <i>S. enteritidis</i> ; гр. E — <i>S. anatum</i> , <i>S. newlands</i>
Интести-бактериофаг	<i>S. flexneri</i> 1, 2, 3, 4, 6 сероваров; <i>S. sonnei</i> ; <i>S. paratyphi A</i> ; <i>S. paratyphi B</i> ; <i>S. typhimurium</i> ; <i>S. infantis</i> ; <i>S. choleraesuis</i> ; <i>S. oranienburg</i> ; <i>S. enteritidis</i> ; <i>E. coli</i> различных серогрупп, наиболее значимых в этиологии кишечных заболеваний; <i>P. vulgaris</i> , <i>P. mirabilis</i> ; <i>Enterococcus spp.</i> ; <i>Staphylococcus spp.</i> ; <i>P. aeruginosa</i>
Бактериофаг колипротейный	<i>P. vulgaris</i> , <i>P. mirabilis</i> , <i>E. coli</i>
Пиобактериофаг поливалентный очищенный	<i>Staphylococcus spp.</i> , <i>Streptococcus spp.</i> , <i>Proteus spp.</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>K. pneumoniae</i> , <i>E. coli</i>
Пиобактериофаг комплексный жидкий	<i>Staphylococcus spp.</i> , <i>Streptococcus spp.</i> , <i>Enterococcus spp.</i> , <i>P. mirabilis</i> , <i>P. vulgaris</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>E. coli</i> , <i>K. pneumoniae</i> , <i>K. oxitoca</i>
Секстафаг® (пиобактериофаг поливалентный)	<i>Staphylococcus spp.</i> , <i>Streptococcus spp.</i> , <i>P. vulgaris</i> , <i>P. mirabilis</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>K. pneumoniae</i> , <i>E. coli</i>

Могут применяться перорально и/или местно (в том числе вагинально). Преимущества фаготерапии следующие: строгая специфичность, быстрое наступление клинического эффекта, активность в отношении антибиотикоустойчивых микроорганизмов, селективное проникновение в инфекционный очаг, в том числе защищенный биопленками, способность к самовоспроизводству и саморегуляции бактериофагов, безопасность и отсутствие выявленных к сегодняшнему дню противопоказаний, стимуляция иммунитета (активация фагоцитоза и активности нейтрофилов, повышение уровня Т-лимфоцитов), возможность совместного применения с антибиотиками и иммунотропными средствами.

Предпочтение фаготерапии перед антибактериальной в том, что все чаще вырабатываются факторы устойчивости микроорганизмов к действию антибактериальных средств; имеет место образование биопленок, защищающих микробное сообщество от действия терапевтических средств, нарушение состава нормального биотопа при назначении антибиотиков, высокая частота аллергических реакций на действие антибиотиков, отсутствие на рынке новых эффективных антибиотиков, недостаточный эффект и осложнения антибактериальной терапии, нарушение сроков лечения и использование неадекватных доз антибиотиков сопровождаются развитием дисбактериозов, аутоиммунных заболеваний и хронизации воспалительных процессов. Хотя антибиотики и бактериофаги могут применяться одновременно.

В комплексном лечении эндогенной инфекции достойное место занимает системная энзимотерапия (вобэнзим, комплекс ферментов биокаскад пр. АртЛайф). Системная энзимотерапия (СЭТ) — это, по сути, самостоятельное направление медикаментозного лечения, использующее многостороннее и комплексное воздействие на организм биологических катализаторов — гидролитических энзимов растительного и животного происхождения. Системный эффект экзогенных энзимов обеспечивается прямым или опосредованным воздействием гидролаз на деятельность основных органов и систем организма через модуляцию работы собственных ферментных систем или систему антипротеаз и цитокинов.

Наиболее значимыми в терапии урогенитальной эндогенной инфекции являются и следующие эффекты энзимов:

- 1) повышение эффективности этиотропной антибиотикотерапии (бустер-терапия и сервис-терапия);
- 2) иммуномодулирующий эффект;
- 3) противовоспалительный эффект;
- 4) влияние на сосудисто-тромбоцитарный гемостаз.

Бустер-терапия (терапия усиления) достигается:

1) улучшением условий доставки этиотропных препаратов вследствие:

- а) более активного всасывания;
- б) активации микроциркуляции крови, в том числе в очаге воспаления;

в) конкурентного взаимодействия с транспортными белками крови;
г) усиления некролиза, расщепления детрита в очаге воспаления (эффект санации в очаге воспаления);

д) эффекта очищения клеточной мембраны как клетки хозяина (носителя), так и возбудителя;

е) увеличения проницаемости мембран.

2) повышением доступности рецепторного аппарата клетки;

3) снижением кислотности среды в очаге воспаления.

Сервис-терапия (терапия сопровождения) достигается путем:

1) снижения выраженности нежелательных эффектов этиотропных препаратов за счет:

а) уменьшения токсичности;

б) снижения алергизации;

в) подавления иммунокомплаентности;

г) гепатопротекции.

2) уменьшения выраженности вторичного (ятрогенного) действия препаратов;

3) снижения выраженности клинических и микробиологических признаков дисбиоза желудочно-кишечного тракта.

Важным является обнаруженное в последнее время свойство ферментов прерывать (уменьшать) передачу факторов резистентности (плазмид антибиотикоустойчивости) внутри микробных биопленок. Эти наблюдения делают совместное применение энзимных препаратов с антибиотиками необходимым и для предотвращения нарастания резистентности микроорганизмов.

Иммуномодулирующее действие энзимов заключается в регуляции различных звеньев иммунной системы:

1) модуляция функциональной активности мононуклеарных фагоцитов — продуцентов провоспалительных цитокинов;

2) снижение уровня патологических провоспалительных и профиброзных цитокинов (TGF- β , IL-6, TNF- α);

3) иммуномодулирующий эффект на уровне Т-клеточного звена иммунитета (равновесие в системе Th1/Th2);

4) ингибирование экспрессии различных классов адгезивных молекул (ICAM-I, селектины, LFA);

5) шединг цитокиновых рецепторов;

6) повышение активности естественных киллерных клеток;

- 7) регуляция уровня иммуноглобулинов;
- 8) снижение уровня циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК);
- 9) стимуляция интерферогенеза.

В качестве детоксиканта крайне целесообразно в комплексной терапии использовать сорбенты (энтеросгель). Попадая на слизистые оболочки (кишечника и влагалища), энтеросгель, представляющий тонко измельченную суспензию полиметилсилоксанаполигидрата, благодаря своим натуральным порам в глобулах избирательно сорбирует патогенные бактерии и продукты их метаболизма, тем самым нормализует микрофлору биотопов, усиливает регенеративные процессы поврежденных тканей.

Энтеросгель, избирательно сорбируя и разрушая патогенную и условно патогенную микрофлору, оказывает сорбционное и детоксикационное действие на слизистых оболочках при местном (интравагинальном) и пероральном использовании. Тем самым купируется гиперактивность воспалительных процессов, а также имеет место иммунокоррекция.

Энтеросгель, имеющий в химическом строении структуру полиметилсилоксанаполигидрата, способствует регенеративным процессам, снимая перифокальную воспалительную реакцию, улучшая микроциркуляцию в тканях организма. Препарат достаточно прочно удерживает в своей глобулярной структуре микробные клетки, при этом при адгезии микроорганизмов, они подвергаются деструкции.

В качестве обобщения эффекты энтеросорбентов можно представить следующим образом: поглощение токсичных веществ, попадающих в желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) извне; поглощение токсинов, диффундирующих в просвет кишечника из крови; связывание токсичных веществ, выделяющихся с пищеварительными соками; поглощение токсичных метаболитов, образующихся в ЖКТ (индол, скатол и др.); сорбционная модификация диеты за счет избирательного поглощения аминокислот и свободных желчных кислот; фиксация и перенос физиологически активных веществ (ферменты, желчные кислоты и т.д.); изменение объема неперевариваемого остатка по типу пищевых волокон; каталитическое действие.

Дополнительные механизмы действия энтеросорбентов: обволакивающее и цитопротекторное действие; структуризация кишечного содержимого; образование агрегатов и флокулятов, содержащих микро-

бы и вирусы; прямое бактерицидное действие; комплексообразование и хелатирование; модификация химического состава кишечного содержимого, неблагоприятная для размножения патогенной микрофлоры.

Очень важным и завершающим этапом коррекции всех разновидностей дисбиоза влагалища является восстановление облигатной микрофлоры. Для этого нередко применяется комбинация из пробиотиков и пребиотиков.

Пробиотики — это живые микроорганизмы и вещества микробного происхождения, позитивно воздействующие на физиологические, биохимические и иммунные реакции организма хозяина через стабилизацию и оптимизацию функции его нормальной микрофлоры (пробинорм, вагилак, экофемин, энтерол, линекс и др.).

Пребиотики — это препараты немикробного происхождения, способные оказывать позитивный эффект на организм хозяина через селективную стимуляцию роста или усиления метаболической активности нормальной микрофлоры. Из современных препаратов к ним относятся фруктозоолигосахариды, инулин, галакто-олигосахариды, лактулоза, лактитол.

Синбиотики — это препараты, полученные в результате рациональной комбинации пробиотиков и пребиотиков (биовестин-лакто, солгар мальтидофилус, бифидобак).

Однако стоит учитывать, что большинство из перечисленных средств применяются перорально, и благоприятное воздействие в плане восстановления «нормальной» микрофлоры влагалища происходит, вероятнее всего, за счет опосредованного эффекта — улучшения микрофлоры кишечника, в результате чего снижается токсическое влияние экзо- и эндотоксинов условно-патогенной микрофлоры кишечника на микробиоту влагалища.

В последнее время в арсенале появились пробиотики для вагинального введения (вагисан, ацилакт, лактожиналь), которые используются для непосредственного восстановления и поддержания естественного баланса вагинальной лактофлоры. Оптимальным вариантом считается применение пероральных пре- и пробиотиков в сочетании с введением их вагинальных форм.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проблема нарушения микробиома человека, бактериальной транслокации и эндотоксинемии многогранна. Она не только замыкается на акушерских осложнениях, но также прослеживается связь со многими патологическими процессами инфекционного и неинфекционного генеза. Еще до недавнего времени считалось, что плод в утробе матери полностью огражден от контакта с миром микроорганизмов, то есть человек рождается полностью стерильным, а его заселение бактериями происходит позже. Но появились данные о том, что первые колонизаторы осваивают организм человека еще до его рождения — на этапе эмбрионального и фетального периодов, а формирование микрофлоры у плода и новорожденного во многом будет зависеть от полноценности микробиома матери.

Важность более глубокого понимания взаимодействия микробиома и макроорганизма для акушерско-гинекологической практике состоит в возможности регуляции физиологических и своевременной коррекции патологических процессов в системе «мать—плод», что, в свою очередь, позволит профилактировать многие акушерские осложнения, улучшить исходы беременности и улучшить здоровье новорожденных и детей.

ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ

1. Назовите наиболее специфический участок в липополисахариде (ЛПС) грамотрицательных бактерий:

- а) липид А;
- б) core-олигосахарид;
- в) О-антиген.

2. Обозначьте наиболее специфичный паттерн-связывающий рецептор для ЛПС:

- а) Toll-like рецептор 4-го типа (TLR4);
- б) Toll-like рецептор 2-го типа (TLR2);
- в) Nod-like-рецептор (NLR).

3. Назовите путь проникновения через эпителиальный барьер:

- а) парацеллюлярный;
- б) трансмембранный;
- в) путем эндоцитоза.

4. Назовите наиболее значимый биологический эффект эндотоксина:

- а) активация лейкоцитов и макрофагов, клеток эндотелия и гладких мышц;
- б) стимуляция продукции провоспалительных (IL-1, TNF- α , IFN- γ , IL-8, IL-6, IL-12);
- в) стимуляция противовоспалительных (IL-4, IL-10, IL-11, IL-13) цитокинов;
- г) стимуляция продукции антагонистов глюкокортикоидов.

5. Обозначьте акушерско-гинекологическую патологию, в формировании которой участвует ЛПС:

- а) бесплодие;
- б) эмбриональная резорбция, задержка внутриутробного развития и антенатальная гибель плода;
- в) плацентарная дисфункция, преждевременные роды;
- г) все вышеперечисленное.

6. Определите начальный этап формирования урогенитальной эндогенной инфекции с участием эндотоксинемии:

- а) дисбиоз влагалища;
- б) вагинит;
- в) эндометрит;
- г) пиелонефрит.

7. Назовите наиболее значимый триггерный фактор в формировании урогенитальной эндогенной инфекции:

- а) эндокринопатии и гормональные изменения при половом созревании, при беременности, после родов и абортотв;
- б) нарушение в системе общего и местного иммунитета;
- в) нарушение соотношения облигатной и факультативной микрофлоры (анаэробная экспрессия) за счет индукции профага в нормофлоре при лизогении;
- г) транслокация бактерий и их эндотоксинов из другого биотопа.

8. Основным методом диагностики урогенитальной эндогенной инфекции является:

- а) микроскопия мазков;
- б) культуральный метод;
- в) ПЦР;
- г) масс-спектрометрический.

9. Наиболее важным элементом в лечебном комплексе эндогенной инфекции является:

- а) этиотропная терапия;
- б) энзимотерапия;
- в) иммуномодуляторы;
- г) пробиотики.

10. Препараты, применяемые в качестве этиотропной терапии урогенитального анаэробноза:

- а) метронидазол;
- б) макмирор;
- в) тиберал;
- г) далацин (клиндамицин);
- д) все вышеперечисленные.

ЭТАЛОНЫ ОТВЕТОВ

- 1 — в
- 2 — а
- 3 — в
- 4 — б
- 5 — г
- 6 — а
- 7 — б
- 8 — в
- 9 — а
- 10 — д

РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Бондаренко К.Р. Поздние акушерские осложнения, ассоциированные с грамотрицательными инфекциями. Патогенез, клиника, диагностика и профилактика: дис. ... д-ра мед. наук. М., 2017. 305 с.

2. Бондаренко В.М. Механизмы транслокации бактериальной аутофлоры в развитии эндогенной инфекции // Бюллетень Оренбургского научного центра УрО РАН (электронный журнал). 2013. № 3. 21 с.

3. Бондаренко В.М., Лиходед В.Г. Роль эндотоксина кишечной микрофлоры в физиологии и патологии человека // Бюллетень Оренбургского научного центра УрО РАН (электронный журнал). 2012. № 3. 8 с.

4. Бондаренко В.М. Роль условно-патогенных бактерий при хронических воспалительных процессах различной локализации. Т.: Изд-во Триада, 2011. 88 с.

5. Гусак Ю.К., Рищук С.В., Тарасов В.Н., Гусак В.Н. Инфекционные заболевания влагалища. Поиски оптимального решения в их терапии. Защита или нападение? (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2019. Т. 13. № 4. С. 22–40. [Электронный ресурс].

6. Кунгурцева Е.А. Закономерности изменений микробиоценозов различных биотопов у женщин с хроническим эндометритом: дис. ... канд. биол. наук. Иркутск, 2019. 128 с.

7. Кунгурцева Е.А., Попкова С.М., Лещенко О.Я. Взаимоформирование микрофлоры слизистых оболочек открытых полостей различных биотопов у женщин как важный фактор их репродуктивного здоровья // Вестник РАМН. 2014. № 9–10. С. 27–32.

8. Покусаева Д.П. Определение роли системной эндотоксинемии в атерогенезе с использованием ультразвуковых методов исследования: дис. канд. мед. наук. М., 2019. 133 с.

9. Подопригора Г.И., Кафарская Л.И., Байнов Н.А., Шкопов А.Н. Бактериальная транслокация из кишечника: микробиологические, иммунологические и патофизиологические аспекты // Вестник РАМН. 2015. Т. 70, № 6. С. 640–650.

10. Рищук С.В., Кахиани Е.И., Мирский В.Е., Душенкова Т.А. Половые инфекции и репродуктивный потенциал семьи // Бюллетень Оренбургского научного центра УрО РАН. 2016. № 2. 59 с. [Электронный ресурс] (URL: <http://elmag.uran.ru:9673/magazine/Numbers/2016-2/Articles/SVR-2016-2.pdf>).

11. Рищук С.В., Кахиани Е.И., Татарова Н.А., Мирский В.Е., Дудниченко Т.А., Мельникова С.Е. Инфекционно-воспалительные заболевания женских половых органов: общие и частные вопросы инфекционного вопроса: учебное пособие для врачей. СПб.: Изд-во СЗГМУ им. И.И. Мечникова, 2016. 60 с.

12. Рищук С.В. Проблемные вопросы инфектологии: бактериальный вагиноз или урогенитальный анаэробноз? Реакция половых партнеров, лечебная тактика // TERRA MEDICA. 2016. № 4 (86). С. 5–21.

13. Рищук С.В. Проблемные вопросы инфектологии: бактериальный вагиноз или урогенитальный анаэробноз? Реакция половых партнеров, лечебная тактика // TERRA MEDICA. 2016. № 4 (86). С. 5–21.

14. Wiest R., Lawson M., Geuking M. Pathological bacterial translocation in liver cirrhosis // J. Hepatol. 2014. Jan. No 60(1). P. 197–209.

15. Sherman M.P. New concepts of microbial translocation in the neonatal intestine: mechanisms and prevention // Clin. Perinatol. 2010. Sep. № 37(3). P. 565–579.

16. Belkaid Y., Hand T.W. Role of the Microbiota in Immunity and Inflammation // Cell. 2014. Vol. 157, March 27. P. 121–141.

17. Balzan S., de Almeida Quadros C., de Cleva R., Zilberstein B., Cecconello I. Bacterial translocation: overview of mechanisms and clinical impact // J. Gastroenterol. Hepatol. 2007. Apr; Vol. 22 (4). P. 464–471.

18. Wiest R., Lawson M., Geuking M. Pathological bacterial translocation in liver cirrhosis // J. Hepatol. 2014. Jan. No 60(1). P. 97–209. doi: 10.1016/j.jhep.2013.07.044. Epub 2013 Aug 28.

**С. В. Рищук, Е. И. Кахиани, Т. А. Дудниченко,
О. С. Аргт, Д. С. Россолько, М. С. Гогуа**

**ЭНДОТОКСИНЕМИЯ
И АКУШЕРСКО-ГИНЕКОЛОГИЧЕСКАЯ ПАТОЛОГИЯ**

Учебное пособие

Редактор: *В.А. Завадская*
Технический редактор: *Н.А. Румянцева*

Подписано в печать 24.12.2020 г. Формат бумаги 60×84/16.
Бумага офсетная. Уч.-изд. л. 4,9. Усл. печ. л. 7,0.
Тираж 100 экз. Заказ № 23.

Санкт-Петербург, Издательство СЗГМУ им. И. И. Мечникова
191015, Санкт-Петербург, Кирочная ул., д. 41.

Отпечатано в типографии СЗГМУ им. И. И. Мечникова
191015, Санкт-Петербург, Кирочная ул., д. 41.