

УДК 618.3-06:616.982.2:616.155.1

© О. В. Шамаєва, 2011.

ОСОБЛИВОСТІ БІОХІМІЧНОГО ГОМЕОСТАЗУ ТА СТАН ЕРИТРОЦИТІВ У ВАГІТНИХ ЖІНОК З НЕВИНОШУВАННЯМ, ІНФІКОВАНИХ ХЛАМІДІЯМИ ТА МІКОУРЕАПЛАЗМАМИ

О. В. Шамаєва

ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України» (директор – проф. Ю. Г. Антипкін), м. Київ.

THE FEATURES OF BIOCHEMICAL HOMEOSTASIS AND CONDITION ERYTHROCYTES AT PREGNANT WOMEN WITH PREMATURITY, INFECTED BY CHLAMYDIES AND MYCOUREAPLASMAS

O. V. Shamayeva

SUMMARY

Study of peculiarities of metabolism in infected pregnant with prematurity indicates about presence of endotoxycosis in women with chlamydies. It was revealed the increase of level of MMP (middle molecular peptides), AFNA (acidic fraction of nucleic acids) and activity of SP (superoxygenation of proteins), and also the decrease of osmotic resistance of erythrocytes and depression of erythropoiesis. In women with mycoureaplasmas were revealed the changes, concerning only the integrity of cellular membranes.

ОСОБЕННОСТИ БИОХИМИЧЕСКОГО ГОМЕОСТАЗА И СОСТОЯНИЕ ЭРИТРОЦИТОВ У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН С НЕВЫНАШИВАНИЕМ, ИНФИЦИРОВАННЫХ ХЛАМИДИЯМИ И МИКОУРЕАПЛАЗМАМИ

Е. В. Шамаева

РЕЗЮМЕ

Изучение особенностей метаболизма у инфицированных беременных с невынашиванием свидетельствует о наличии эндотоксикоза у женщин с хламидиозом. У них выявлено повышение уровня СМП (среднемолекулярных пептидов), КФНК (кислотной фракции нуклеиновой кислоты) и активности ПОБ (перекисного окисления белков), а также снижение осмотической резистентности эритроцитов и угнетение эритропоза. У женщин с микоуреаплазмозом обнаружены изменения, касающиеся лишь целостности клеточных мембран.

Ключові слова: вагітність, невиношування, мікоплазмоз, уреаплазмоз, хламідіоз, ендотоксикоз, середньомолекулярні пептиди, резистентність еритроцитів.

Широке розповсюдження урогенітальних інфекцій в останні роки спричинило значне погіршення стану репродуктивного здоров'я населення України і призвело до збільшення кількості тяжких ускладнень вагітності, що, в свою чергу, в комплексі з іншими чинниками, зумовило зниження народжуваності та підвищення захворюваності і смертності немовлят [4]. Гостроту проблеми визначає зміна норм статевої поведінки населення і, особливо, молоді в останні 10-20 років. В цей же час особливого значення набули такі збудники урогенітальних інфекцій, як хламідії та мікоуреаплазми – мікроорганізми, які за структурною організацією можуть бути віднесені до проміжного положення між бактеріями та вірусами. Частота хламідійної інфекції в популяції коливається від 25 до 56%, із них безсимптомні та атипові форми складають близько 90% випадків. Частота виявлення хламідіозу у вагітних коливається від 6 до 40%. Гестаційний період у жінок з урогенітальним хламідіозом характеризується великою частотою акушерських ускладнень. Дані про розповсюдження урогенітального мікоплазмозу серед населення коливаються в широких межах: від 10 до 50%, проте, як моноінфекція він

зустрічається лише в 12-18% випадків. У жінок з фізіологічним перебігом вагітності мікоплазми виявляються в 13-15% випадків, тоді як при наявності ускладнень вагітності – в 48-63%. Найчастіше мікоплазми виявляються при плацентарній недостатності (66-78%), загрози переривання вагітності (46-60%), мертвонародженні (45-58%), при наявності вад розвитку плода (42-67%) [1, 3, 7, 9].

Майже всі патологічні процеси в організмі, не зважаючи на етіологічні та патогенетичні відмінності, супроводжуються подібними метаболічними порушеннями. При цьому, в організмі в токсичних концентраціях накопичуються кінцеві та проміжні продукти обміну речовин, які порушують стан та функцію різних органів і систем [6]. При запальних процесах в організмі накопичуються одні з найнебезпечніших метаболітів – середньомолекулярні продукти протеолізу або молекули середньої маси (МСМ), які за будовою схожі на регуляторні пептиди. Це дає змогу МСМ приєднуватися до рецепторів будь-якої клітини, блокуючи їх, цим самим, порушуючи метаболізм та функції клітин. Підвищення рівня МСМ в організмі вагітної становить значну небезпеку як для матері,

так і для плода, бо під дією цих токсинів виникають полівалентні порушення в різних органах та системах, у тому числі ішемія [13]. Тому, вивчення особливостей метаболізму та визначення рівня ендотоксикозу у вагітних жінок, інфікованих хламідіями та мікоуреаплазмами, необхідне для розуміння глибини та механізму пошкоджуючого впливу даних збудників на організм вагітних.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дослідження проведені у 148 вагітних жінок з невиношуванням та у 20 здорових вагітних з фізіологічним перебігом вагітності (1-а група). 118 жінок з невиношуванням були інфікованими (хламідіоз, уреоплазмоз, мікоплазмоз), у решти вагітних з невиношуванням (30 жінок) – інфекції не було (5-а група). За принципом нозології інфекційного процесу інфіковані жінки були розподілені на 3 групи: одну з них складало 50 вагітних, інфікованих уреоплазмами (2-а група), другу – 36 вагітних з наявністю мікоплазмової інфекції (3-я група) та до третьої групи увійшло 32 жінки, інфіковані хламідіями (4-а група).

Для виявлення наявності у інфікованих вагітних ознак хронічного запального процесу, в крові цих жінок визначали рівні найбільш показових маркерів хронічного запалення: концентрацію середньомолекулярних пептидів (СМП), яка відображає ступінь ендогенної інтоксикації (і обраховували індекс інтоксикації: співвідношення показників величин СМП в умовних одиницях при довжині хвилі 280 нм відносно відповідних величин при 254 нм ($E_{280\text{ нм}}/E_{254\text{ нм}}$)), рівень перекисного окиснення білків (ПОБ) та рівень кислотної фракції нуклеїнових кислот (КФНК), а також кислотну та осмотичну резистентність еритроцитів.

СМП визначали методом осадження білків 15% розчином трихлороцтової кислоти (ТХО) та ультрафільтрації

[11], а також методом Лоурі [2]. Окислювальну модифікацію білків визначали за методом [10], кислотну фракцію нуклеїнових кислот – за методом [8], кислотну резистентність еритроцитів – методом Тодорова [12], а осмотичну їх резистентність – за Камишніковим [5].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Будь-який інфекційно-запальний чи токсико-алергічний процес в організмі супроводжується порушенням метаболізму та появою екзо- та ендотоксинів – олігопептидів середньої молекулярної маси; тому для з'ясування наявності у інфікованих вагітних ендотоксикозу та патологічного білкового катаболізму визначався рівень однієї з фракцій МСМ – середньомолекулярних пептидів (СМП).

Отримані результати свідчать про підвищення рівня СМП в крові вагітних жінок з хламідіозом (4-а група) ($p < 0,05$), що вказує на наявність у них хронічного запального процесу (табл. 1). В крові жінок з уреоплазмозом (2-а група) та мікоплазмозом (3-я група) не виявлено змін рівня СМП відносно даних у здорових вагітних (1-а група) та у неінфікованих вагітних з невиношуванням (5-а група) ($p > 0,05$). Дані дослідження підтверджують думку про відносно невисоку інвазивність мікоуреаплазм для жіночого організму. Це положення підтверджується і при розрахунку індексу інтоксикації або розподілу у обстежених вагітних: у жінок 2-ої групи він склав $(1,10 \pm 0,19)$, 3-тньої – $(1,04 \pm 0,23)$, 5-ої – $(1,05 \pm 0,14)$ – у всіх цих випадках індекс розподілу не відрізнявся від його значення у здорових вагітних: $(0,88 \pm 0,18)$ ($p > 0,05$). У вагітних, інфікованих хламідіями (4-а група), індекс інтоксикації був значно вищим, ніж у всіх інших групах жінок – $(1,64 \pm 0,12)$ ($p < 0,05$) – у всіх випадках, що свідчить про досить активний інфекційний процес у вагітних з хламідіозом.

Таблиця 1

Вміст середньомолекулярних пептидів (СМП) в крові обстежених вагітних жінок, $M \pm m$, ум. од.

Група вагітних	n	Рівень СМП, за довжиною хвилі		
		240 нм	254 нм	280 нм
1	20	$(0,725 \pm 0,033)$	$(0,208 \pm 0,025)$	$(0,228 \pm 0,031)$
2	50	$(0,806 \pm 0,032)$	$(0,225 \pm 0,021)$	$(0,197 \pm 0,028)$
3	36	$(0,774 \pm 0,025)$	$(0,231 \pm 0,027)$	$(0,241 \pm 0,032)$
4	32	$(0,967 \pm 0,026)^*, **$	$(0,387 \pm 0,028)^*, **$	$(0,635 \pm 0,022)^*, **$
5	30	$(0,738 \pm 0,035)$	$(0,198 \pm 0,036)$	$(0,207 \pm 0,028)$

Примітка: * – $p < 0,05$ – вірогідність різниці відносно показників у здорових вагітних (1 група); ** – $p < 0,05$ – вірогідність різниці відносно показників у неінфікованих вагітних з невиношуванням (5 група).

Білки більш чутливі до перекисних радикалів у порівнянні з ліпідами, тому їх можна вважати першим індикатором, який сигналізує про порушення перебігу окисно-відновних реакцій в організмі, що найчастіше має місце при запальних процесах. При визначенні рівня перекисного окиснення білків в крові обстежених вагітних виявлено його суттєве підвищення лише у жінок 4-ої групи (інфікованих хламідіями),

що дає підставу думати про наявність в їх організмі хронічного інфекційно-запального процесу (табл. 2). У жінок інших груп рівень вільних радикалів в крові не відрізнявся від показників у групі здорових вагітних, що є вагомим доказом відсутності в організмі жінок з уреоплазмозом та мікоплазмозом, а також у неінфікованих вагітних гострого інфекційно-запального процесу або активації хронічного. При довжині

хвилі 264 нм модифіковані білки виявлялися лише у жінок з хламідіозом, що свідчить про порушення у них метаболізму, найвірогідніше, пов'язаного з впливом інфекційного агента.

При визначенні в крові обстежених вагітних рівня КФНК, присутність якої в крові свідчить про пошкодження клітинних мембран, і, як правило, прямо про-

порційно відображає активність загибелі клітин, встановлено суттєву відмінність між її рівнем у інфікованих жінок (2-а, 3-я та 4-а групи) та у вагітних 1-ої та 5-ої груп ($p < 0,05$) (табл. 3). Ця обставина дозволяє зробити висновок про реалізацію у інфікованих жінок під час вагітності цитотоксичної дії хламідій та мікоуреаплазм на тропний епітелій.

Таблиця 2

Окислювальна модифікація білків сироватки крові у обстежених вагітних жінок, $M \pm m$, од. опт. щільн./мл

Група вагітних	n	Рівень перекисного окиснення білків за довжиною хвилі		
		264 нм	356 нм	430 нм
1	20	–	(0,92±0,21)	(0,72±0,10)
2	50	–	(1,27±0,22)	(0,88±0,12)
3	36	–	(1,04±0,18)	(0,68±0,08)
4	32	(0,58±0,06)	(2,34±0,23)*, **	(1,79±0,12)*, **
5	30	-	(1,16±0,15)	(0,81±0,07)

Примітка: * – $p < 0,05$ – вірогідність різниці відносно показників у здорових вагітних (1 група); ** – $p < 0,05$ – вірогідність різниці відносно показників у неінфікованих вагітних з невиношуванням (5 група).

Таблиця 3

Вміст кислотної фракції нуклеїнових кислот (КФНК) в крові обстежених вагітних жінок, $M \pm m$, ум. од.

Група жінок	n	Вміст КФНК
1	20	(0,67±0,06)
2	50	(3,21±0,36)*, **
3	36	(3,58±0,27)*, **
4	32	(5,86±0,32)*, **
5	30	(0,58±0,09)

Примітка: * – $p < 0,05$ – вірогідність різниці відносно показників у здорових вагітних (1 група); ** – $p < 0,05$ – вірогідність різниці відносно показників у неінфікованих вагітних з невиношуванням (5 група).

Важливе діагностичне значення при інфекційних процесах має зміна здатності мембран еритроцитів протистояти різним руйнівним впливам. Найчастіше така зміна відбувається через підвищення проникності мембран еритроцитів внаслідок дії інфекційного агента та його токсинів. Таке підвищення проникності мембран еритроцитів супроводжується зниженням їх осмотичної стійкості, і, загалом, свідчить про ослаблення антиокислювального захисту організму, внаслідок активації вільно-радикального окиснення білків і ліпідів.

Як свідчать дані, наведені в таблиці 4, у всіх трьох групах інфікованих жінок з невиношуванням (2-а, 3-я і

4-а групи) мало місце зниження стійкості червоних кров'яних тілець, що свідчить про значне підвищення проникності їх стінок. Подібні зміни можна пов'язати не лише з інфекцією, а й з прийомом деяких лікарських препаратів, гіпоксією тощо. Але, зважаючи на той факт, що порушення стійкості мембран еритроцитів виникло саме у інфікованих жінок, слід думати про негативний вплив на клітини крові хронічної інфекції. Час піврозпаду еритроцитів у частини вагітних з уреаплазмозом та мікоплазмозом майже на 2 секунди випереджав такий у здорових вагітних, а у деяких жінок з хламідіозом – більше, ніж на 3 секунди.

Таблиця 4

Осмотична резистентність еритроцитів у обстежених вагітних жінок, абс. число (%)

Група жінок	n	Типи еритрограм		
		З нормальною стійкістю мембран	Зі зниженою стійкістю мембран	З підвищеною стійкістю мембран
1	20	17 (85,0)	1 (5,0)	2 (10,0)
2	50	5 (10,0)*, **	41 (82,0)*, **	4 (8,0)
3	36	6 (16,7)*, **	28 (77,8)*, **	2 (5,5)
4	32	3 (9,4)*, **	27 (84,4)*, **	2 (6,2)
5	30	23 (76,7)	4 (13,3)	3 (10,0)

Примітка: * – $p < 0,05$ – вірогідність різниці відносно показників у здорових вагітних (1 група); ** – $p < 0,05$ – вірогідність різниці відносно показників у неінфікованих вагітних з невиношуванням (5 група).

Поряд з визначенням осмотичної резистентності еритроцитів важливе значення має також визначення їх кислотної резистентності, яка дає можливість порівнювати відносну кількість старих та молодих форм еритроцитів та оцінювати інтенсивність еритропоезу (табл. 5).

Як свідчать дані таблиці, у переважній більшості

інфікованих вагітних усіх груп переважали старі форми еритроцитів, що, вірогідно, було відображенням пригнічення еритропоезу. Так, у жінок 2-ої, 3-ої та 4-ої груп, на відміну від вагітних контрольної групи та групи порівняння, переважали еритрограми «зі зміщенням вліво», характерні для масивного розпаду старих еритроцитів.

Таблиця 5

Кислотна резистентність еритроцитів у обстежених вагітних жінок, абс. число (%)

Група жінок	n	Типи еритрограм		
		Нормальна	Зі зміщенням вліво	Зі зміщенням вправо
1	20	14 (70,0)	2 (10,0)	4 (20,0)
2	50	8 (16,0)*,**	38 (76,0)*,**	3 (9,9)*,**
3	36	8 (22,2)*,**	25 (69,4)*,**	3 (8,4)*,**
4	32	4 (12,5)*,**	26 (81,3)*,**	2 (6,3)*,**
5	30	20 (66,7)	5 (10,0)	7 (23,3)

Примітка: * – $p < 0,05$ – вірогідність різниці відносно показників у здорових вагітних (1 група); ** – $p < 0,05$ – вірогідність різниці відносно показників у неінфікованих вагітних з невиношуванням (5 група).

ВИСНОВКИ

1. Проведені дослідження свідчать про значні відмінності порушень, які виникають в організмі вагітних жінок, інфікованих хламідійною, уреоплазменною та мікоплазменною інфекцією, в залежності від виду збудника.

2. Найсуттєвіші порушення, характерні для інфекційно-запальних процесів, виявлені у вагітних з хламідіозом: наявність ендотоксикозу підтверджується підвищенням в крові цих жінок рівня СМР та активності ПОБ. Також у цих вагітних виявлено ознаки прискореного розпаду клітин, на що вказує підвищений рівень КФНК в їх крові; та зміни, які стосуються червоних клітин крові і свідчать про пошкодження їх мембран та пригнічення еритропоезу.

3. У вагітних з уреоплазмозом та мікоплазмозом виявлено значиме підвищення в крові рівня КФНК та зниження стійкості мембран еритроцитів при паралельному збільшенні питомої ваги старих їх форм.

4. Всі ці зміни є відображенням наявності в організмі обстежених жінок латентного інфекційно-запального процесу, що, навіть, при загальній невисокій інвазивності мікоуреоплазмозу під час вагітності може спричинити виникнення ускладнень у будь-якому періоді і призвести до порушення функції плаценти та поліорганичних пошкоджень плода.

ЛІТЕРАТУРА

1. Анкирская А. С. Внутриутробная бактериальная инфекция плода и новорожденного / А. С. Анкирская, Б. Л. Гуртовой, И. П. Елизарова // Акушерство и гинекология. – 1989. – № 5. – С. 70–77.

2. Биохимические методы исследования в клинике / под ред. А. А. Покровского. – М.: Медицина. – 1969. – 85 с.

3. Дурова А. А. Этиология и патогенез внутриутробной инфекции / А. А. Дурова, М. Г. Симакова, В. С. Смирнова // Акушерство и гинекология. – 1995. – № 6. – С. 9–12.

4. Жилка Н. Стан репродуктивного здоров'я в Україні (медико-демографічний огляд) / Жилка Н., Іркіна Т., Стешенко В. – К.: МОЗ України. – НАН України (Інститут економіки), 2001. – 68 с.

5. Камышников В. С. Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностике / Камышников В. С. – Минск: Беларусь, 2000. – Т. 2. – С. 209–211.

6. Карякина Е.В., Белова С.В. Молекулы средней массы как интегральный показатель метаболических нарушений (обзор литературы) / Е. В. Карякина, С. В. Белова // Биохимия. – 2004. – № 3. – С. 3–8.

7. Кулаков В.И., Вихляева В.М. Инфекционная патология репродуктивной системы женщины / В. И. Кулаков, В. М. Вихляева // Акушерство и гинекология. – 1995. – № 4. – С. 3–6.

8. Меликян А. Г. Клиническое значение продуктов деструкции тканей в оценке травматического воздействия различных видов оперативного лечения: дис. ... канд. мед. наук / Меликян А. Г. – М., 2002. – 138 с.

9. Микроэкология влагалища. Коррекция микрофлоры при вагинальных дисбактериозах / [В. М. Коршунов, Н. Н. Володин, Б. А. Ефимов и др.]. – М.: ВУНМЦ МЗ РФ, 2001. – 70 с.

10. Окислительная модификация белков сыворотки крови человека, метод ее определения / Е. Е. Дубинина, С. О. Бурмистров, Д. А. Ходов [и др.] // Вопросы медицинской химии. – 1995. – Т. 41, № 1. – С. 24–26.

11. Определение фракций молекул средней массы в сыворотке крови осаждением белков ТХУ и ультрафильтрацией / М. Я. Малахова, А. В. Соломенников, Н. А. Беляков [и др.] // Лабораторное дело. – 1987. – № 3. – С. 224–227.

12. Тодоров И. Клинические лабораторные методы исследования в педиатрии Тодоров И. – София: Медицина и физкультура. – 1966. – 432 с.

13. Юркевич О. В. Эндогенные интоксикации при гестозе и дифференцированные методы эфферентной терапии: дис. ... канд. мед. наук : 14.00.01 / Юркевич О. В. – СПб, 1996. – 179 с.