

На правах рукописи

**ЕНИКЕЕВ АСКАР НАИЛЕВИЧ**

**РОЛЬ БАКТЕРИАЛЬНЫХ ЭНДОТОКСИНОВ  
В ЭТИОЛОГИИ И ПАТОГЕНЕЗЕ ОСЛОЖНЕНИЙ  
ГЕСТАЦИОННОГО ПЕРИОДА**

**14.01.01 – акушерство и гинекология**

**14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология**

**АВТОРЕФЕРАТ**

**диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук**

**УФА – 2012**

Работа выполнена в Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации.

**Научные руководители:** доктор медицинских наук, профессор  
**Хамадянов Ульфат Рахимьянович;**  
доктор медицинских наук, профессор  
**Мавзютов Айрат Радикович**

**Официальные оппоненты:** Кулавский Василий Агеевич, доктор медицинских наук, профессор, Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии института последипломного образования;

**Телешева Лариса Федоровна**, доктор медицинских наук, профессор, Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Челябинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации, профессор кафедры микробиологии, вирусологии, иммунологии и клинической лабораторной диагностики.

**Ведущая организация.** Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации

Защита диссертации состоится «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2012 г. в \_\_\_\_\_ часов на заседании диссертационного совета Д 208.006.06 при Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации по адресу: 450000, г. Уфа, ул. Ленина, 3.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации.

Автореферат разослан «   »           2012 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета

**Валеев Марат Мазгарович**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность темы.** В последние годы отмечается отсутствие положительной динамики показателей соматического здоровья беременных (Радзинский В.Е., 2011). Более того, масштаб медико-социальных последствий гестационных осложнений приобретает угрожающий характер.

Установлено, что изменения гомеостаза при гестозе во многом идентичны таковым при системном воспалительном ответе (Серов В.Н., 2005), что свидетельствует об универсальности механизмов их формирования и позволяет рассматривать гестоз как акушерскую модель системной эндотоксинемии. Последняя связана с гемоциркуляцией липополисахаридов (ЛПС) грамотрицательных бактерий и реализацией их биологических эффектов как за счет непосредственного деструктивного воздействия на клеточные мембраны, так и опосредованно – через стимуляцию цитокинового каскада (Лиходед В.Г., Бондаренко В.М., 2007; Munford R.S., 2008; Manco M. et al., 2010; Simpson A. et al., 2010; Pussinen P.J. et al., 2011).

Однако до настоящего времени нет единых представлений о специфике и роли липополисахаридиндуцированных патофизиологических системных изменений при беременности, что затрудняет планомерную их профилактику и эффективное лечение. В связи с этим комплексная оценка показателей гомеостаза женского организма, в частности иммунологических, в условиях предполагаемой системной эндотоксинемии при гестозе и плацентарной недостаточности является актуальной.

**Цель исследования.** Определить этиологическое и патогенетическое значение липополисахарида грамотрицательных бактерий в развитии гестозов и плацентарной недостаточности у беременных и обосновать новые подходы к их диагностике и лечению.

### **Задачи исследования:**

1. Оценить роль социально-гигиенических факторов в формировании осложнений течения процесса гестации.
2. Провести общее клиническое и лабораторное обследования беременных женщин с гестозом и плацентарной недостаточностью в III триместре беременности.

3. Исследовать уровень системной эндотоксинемии и состояние антиэндотоксинового иммунитета у женщин в период гестации при осложненном течении беременности в динамике лечения.

4. Установить особенности цитокинового профиля у женщин в период гестации при осложненном течении беременности в динамике лечения.

5. Определить характер взаимосвязей между эндотоксинемией и цитокиновым статусом при беременности, осложненной гестозом и плацентарной недостаточностью в III триместре, и предложить новые подходы к их профилактике и лечению.

**Научная новизна исследования.** Впервые установлено, что маркерами эндотоксинемии у беременных с различными степенями тяжести гестоза и плацентарной недостаточности в поздние сроки гестации является увеличение уровня липополисахарида выше 4,0 EU/мл, уровня липополисахарид-связывающего белка выше 41,3 нг/мл и концентрации IgG к core-региону липополисахарида выше 64,15 MU/мл.

Впервые установлены клинико-лабораторные параллели между степенями тяжести осложнений гестационного периода в III триместре, уровнем системной эндотоксинемии и состоянием антиэндотоксинового иммунитета.

Установлено влияние липополисахарида грамотрицательных бактерий на систему цитокинов при гестозе и плацентарной недостаточности в III триместре беременности, заключающееся в усилении выработки интерлейкинов-1 $\beta$ , -6, -8 и фактора некроза опухоли- $\alpha$ .

При динамическом обследовании в ходе терапии женщин с беременностью, осложненной гестозом и плацентарной недостаточностью, установлен преимущественно провоспалительный тип иммунного ответа.

**Практическая значимость работы.** Определена группа беременных повышенного риска по возникновению осложнений гестационного периода на фоне эндотоксинемии в III триместре, что является основанием для коррекции выявленных нарушений на ранних сроках гестации.

Установлено диагностическое значение определений плазменной концентрации бактериального липополисахарида, титра иммуноглобулина класса G к core-региону липополисахарида и уровня липополисахарид-связывающего белка у женщин в III триместре беременности.

Предиктором усугубления тяжести гестоза и плацентарной недостаточности являются отрицательная динамика концентраций IgG к core-региону липополисахарида на фоне лечения и повышение уровня липополисахарида.

**Положения, выносимые на защиту:**

1. Определяющими патологическое течение беременности являются увеличение концентрации бактериального ЛПС в системном кровотоке и напряжение антиэндотоксинового иммунитета, характеризующееся, в частности, изменением уровней специфических IgG к core-региону ЛПС и липополисахарид-связывающего белка;

2. На основании корреляционного анализа установлена сопряженность степени тяжести гестоза и/или плацентарной недостаточности с уровнем анти-эндотоксинового иммунного ответа;

3. Цитокиновый профиль беременных женщин с гестозом и/или плацентарной недостаточностью на фоне системной эндотоксинемии характеризуется повышением уровня провоспалительных цитокинов IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8 и TNF- $\alpha$ , а в динамике базисного (классического) лечения – увеличением концентрации IL-2 и IFN- $\gamma$  и снижением концентрации IL-10.

**Конкурсная поддержка работы.** Работа выполнена при поддержке федеральной целевой программы «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» на 2009–2013 гг. в рамках реализации мероприятия 1.2.1. Государственный контракт № П385 от 30 июля 2009 г.

**Апробация работы.** Материалы диссертационной работы представлены на международных, всероссийских, региональных научно-практических конференциях: IV Международном конгрессе по репродуктивной медицине (Москва, 2010); IV Региональном научном форуме «Мать и дитя» (Екатеринбург, 2010); II ежегодном Всероссийском конгрессе по инфекционным болезням (Москва, 2010); XI Всероссийском научном форуме «Мать и дитя» (Москва, 2010).

Диссертация доложена и обсуждена на совместном заседании кафедр акушерства и гинекологии №№ 1, 2, 3, фундаментальной и прикладной микробиологии Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Башкирский государственный медицинский университет» (ГБОУ ВПО БГМУ) Минздравсоцразвития России, кафедры акушерства и гинекологии, лабораторной диагностики Института последипломно-

го образования Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования (ИПО ГБОУ ВПО) «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации (протокол № 6 от 14 марта 2012 г.). Диссертация апробирована на заседании диссертационного совета Д 208.006.06 при ГБОУ ВПО БГМУ Минздравсоцразвития России (протокол № 16 от 26 июня 2012 г.).

**Внедрение результатов исследования в практику.** Результаты исследования внедрены в практическую деятельность отделения патологии беременных и женской консультации Муниципального бюджетного учреждения здравоохранения Клинический родильный дом № 4 (МБУЗ КРД № 4) г. Уфа, женской консультации Государственного бюджетного учреждения здравоохранения РБ Городская клиническая больница № 21 (ГБУЗ РБ ГКБ № 21) г. Уфа. Основные положения диссертации используются в учебном процессе при проведении практических занятий у студентов и курсантов на кафедрах акушерства и гинекологии №№ 1, 2, 3, фундаментальной и прикладной микробиологии ГБОУ ВПО БГМУ Минздравсоцразвития России, кафедре акушерства и гинекологии, лабораторной диагностики ИПО ГБОУ ВПО БГМУ Минздравсоцразвития России.

**Соответствие диссертации паспорту научной специальности.** Научные положения диссертации соответствуют формуле специальностей 14.01.01 – «Акушерство и гинекология», 14.03.09 – «Клиническая иммунология, аллергология» (медицинские науки). Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования данных специальностей, пунктам 1, 3, 4 паспорта акушерства и гинекологии, пунктам 1, 3 паспорта аллергологии и иммунологии.

**Публикации.** По материалам диссертации опубликовано 9 научных работ, в том числе 3 – в рецензируемых изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации.

**Объем и структура диссертации.** Диссертационная работа изложена на 137 страницах текста, содержит 26 таблиц и 8 рисунков. Включает введение, обзор литературы, собственные исследования, заключение, выводы и практические рекомендации. Список литературы содержит 207 источников (145 – отечественных и 62 – зарубежных).

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

**Материалы и методы исследования.** В соответствии с поставленной целью и задачами на базе МБУЗ КРД № 4 и женской консультации при ГБУЗ РБ ГKB № 21 г. Уфы в 2010–2011 гг. проведено обследование 204 беременных женщин, составивших две клинические группы: 1-я группа – женщины, беременность которых осложнилась гестозом различной степени тяжести (n=74) и плацентарной недостаточностью (ПН) (n=70); 2-я (группу контроля) – женщины с нормально протекавшей беременностью (n=60) во II и III триместрах.

Общеклиническое обследование проводилось традиционными методами – сбор и оценка соматического и акушерско-гинекологического анамнеза.

Степень тяжести гестоза оценивали анамнестически и по клинико-лабораторным данным по шкале Г.М. Савельевой и соавт. (1999).

В ходе базисного лечения беременным проводилась седативная, гипотензивная, спазмолитическая, антиагрегантная, антикоагулянтная, антиоксидантная, мембраностабилизирующая и инфузионная терапия.

Состояние плацентарного комплекса оценивали по данным ультразвуковой доплерографии, кардиотокографии (КТГ), включая клинико-лабораторные признаки. В качестве критериев дифференцировки клинических форм ПН использовали: признаки гипоксии по КТГ, структурные изменения плаценты (наличие кальцинатов, гиперплазии или гипоплазии плаценты, низкое расположение плаценты; маловодие, наличие взвеси в околоплодных водах, нарушение кровотока плода).

Фармакотерапия ПН включала препараты для улучшения маточно-плацентарного кровообращения и микроциркуляции, нормализации газообмена в системе мать–плод, улучшения метаболической функции плаценты, восстановления функции клеточных мембран (Серов В.Н., 2010).

Клинико-лабораторное обследование проводилось в соответствии с медико-экономическими стандартами (МЭС) для организаций муниципальной системы здравоохранения по профилю акушерство и гинекология, с включением определения эндотоксина, концентрации антиэндотоксинового иммунитета и исследований показателей цитокиновой сети.

Уровень эндотоксинемии оценивали хромогенным методом («HyCult biotechnology», Голландия) с использованием ЛАЛ (лизат амебоцитов *Limulus*)

реактива ENDOSAFE® ENDOCHROME.™ Предел чувствительности метода составлял 0,01 EU//мл, диапазон измеряемых концентраций – 0,01-10 EU/мл, измерения проводились в 3-х точках (при поступлении, на 3–5-й на 6–9-й день на фоне лечения). Для количественного определения LBP в плазме крови использовали набор Hbt LBP ELISA («HyCult biotechnology», Голландия) с порогом чувствительности 1 нг/мл, с диапазоном – 0,8–50 нг/мл. Для оценки состояния гуморального звена антиэндотоксинового иммунитета определяли концентрацию IgG к core-региону ЛПС в сыворотке крови с использованием набора Hbt EndoCab ELISA («HyCult biotechnology», Голландия) с порогом чувствительности 0,125 MU/мл.

Состояние системы иммунитета беременных оценивали по результатам комплекса тестов: определение концентрации иммуноглобулинов классов А, М, G в сыворотке крови (ИФА) («Vector-Best», Россия); уровня цитокинов: IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IFN- $\gamma$  и TNF- $\alpha$  в сыворотке крови (ИФА) («Vector-Best», Россия) на спектрофотометре («BioRad iMark», США). Уровень С-реактивного белка (СРБ) в плазме крови женщин определяли высокочувствительным ИФА-методом на наборах hsCRP ELISA («Biomerica», США). Венозную кровь для исследований забирали в утренние часы (в 7–8 часов) натощак: 1-й забор в день поступления в стационар, 2-й на 6–9-е сутки на фоне лечения в соответствии с МЭС. Сыворотку и плазму крови хранили в стерильных флаконах при температуре минус 22 $\pm$ 2 $^{\circ}$ C.

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета программ Statistica 6.0 for Windows. Предварительный анализ включал проверку на гомогенность с использованием критерия Фишера. Для количественных данных в независимых группах применялся критерий Стьюдента (Зайцев В.М., 2006; Герасимов А.Н., 2007; Котов Ю.Б., 2007). Для выявления связи между признаками определяли коэффициент корреляции Пирсона (r).

**Результаты собственных исследований и их обсуждение.** Анализ анамнестических данных в группах наблюдения показал, что средний возраст беременных при гестозе составил 28,3 $\pm$ 6,0 года, при ПН 29,1 $\pm$ 7,0, в контрольной группе – 26,6 $\pm$ 3,9 года ( $p > 0,05$ ). Среди беременных с гестозом и ПН преобладали служащие – 40 (54,0%) ( $p < 0,01$ ) и 34 (48,5%) ( $p < 0,01$ ) женщины соответственно. По возрасту появления менархе и по продолжительности менструаций

исследуемые группы были идентичны ( $p > 0,05$ ). Согласно акушерскому анамнезу установлено, что первородящие женщины с осложнениями беременности в виде гестозов и с нарушениями фетоплацентарного комплекса составили 61,1%, из них 46 (62,1%) с гестозом и 42 (60,0%) с ПН. В контрольной группе первородящих женщин было 28 (46,6%). Повторные роды предстояли 28 (37,8%) ( $p < 0,05$ ) женщинам с гестозом, 28 (40,0%) ( $p < 0,05$ ) с ПН и 32 (53,3%) здоровым беременным. Анализ исходов предыдущих беременностей у повторнородящих показал, что у женщин с гестозами и ПН в 2,5 и 3,0 раза чаще в анамнезе отмечались невынашивание беременности в виде самопроизвольных выкидышей; в 4,0 и 2,0 раза – прерывание беременности по медицинским показаниям; в 1,5 и 1,4 раза – медицинские аборт.

У женщин с патологией беременности статистически значимо чаще в анамнезе имели место экстрагенитальные заболевания, в среднем на одну женщину с гестозом приходилось 2,26 заболевания, преобладающей патологией были расстройства вегетативной нервной системы (РВНС) – 43 (51,1%) ( $p < 0,001$ ). Распространённость заболеваний сердечно-сосудистой системы, органов дыхания, заболеваний почек и мочевыделительной системы в 3,3 раза ( $p < 0,05$ ), в 2,6 раза ( $p < 0,05$ ) и в 1,6 раза ( $p < 0,05$ ) соответственно чаще, чем в группе контроля. В группе женщин, беременность которых осложнилась ПН, среднее число экстрагенитальных заболеваний на одну беременную составило 2,5, среди которых в 3 раза чаще – заболевания сердечно-сосудистой системы ( $p < 0,01$ ), в 2,7 раза чаще – патология почек и мочевыделительной системы ( $p < 0,001$ ) и в 2,2 раза – РВНС, ( $p < 0,001$ ) относительно группы контроля.

Таким образом, к группе риска по гестозу и ПН относятся первородящие женщины из контингента служащих с экстрагенитальными заболеваниями: при гестозе – РВНС, а при ПН – заболевания сердечно-сосудистой системы.

Среди заболеваний репродуктивной системы у 49 (66,2%) ( $p < 0,01$ ) беременных с гестозом выявлены фоновые и предраковые заболевания шейки матки, у 39 (52,7%), ( $p < 0,05$ ) – воспалительные процессы влагалища и шейки матки, у 17 (22,9%), ( $p < 0,05$ ) – воспалительные поражения матки и придатков. У женщин с ПН преобладали патологии влагалища и шейки матки – 50 (71,4%), ( $p < 0,01$ ), фоновые и предраковые процессы в шейке матки – 46 (65,7%), ( $p < 0,001$ ), воспалительные поражения матки и придатков

(23 (32,8%), ( $p<0,05$ )). В группе контроля у 21 (35,0%) беременной выявлены фоновые и предраковые заболевания шейки матки ( $p<0,01$ ) и у 9 (15,0%) – воспаления шейки матки и влагалища ( $p<0,05$ ).

По данным общего анализа крови у беременных женщин с гестозом выявлены: ускорение скорости оседания эритроцитов (СОЭ) ( $p<0,001$ ) и повышение уровня тромбоцитов ( $p<0,001$ ) относительно группы контроля. У женщин с ПН установлено статистически значимое повышение количества эритроцитов относительно показателей физиологически протекающей беременности ( $p<0,05$ ), ускорение СОЭ ( $p<0,01$ ), превышение числа нейтрофилов ( $p<0,001$ ). Отмечалось увеличение содержания тромбоцитов ( $p<0,05$ ) относительно группы контроля. Остальные показатели в исследуемых группах были идентичны таковым в группе контроля.

Биохимические исследования показали снижение уровня общего белка ( $p<0,05$ ) и увеличение уровня мочевины ( $p<0,001$ ) при гестозе относительно группы контроля, у беременных с ПН – повышение уровня мочевины ( $p<0,01$ ). Остальные показатели не отличались от таковых в контроле.

С целью ступенчатого изучения патологии все обследуемые были разделены на подгруппы по тяжести заболевания: у 27 (36,4%) беременных с гестозом была диагностирована легкая степень заболевания, у 23 (31,0%) – гестоз средней степени и у 24 (32,4%) – тяжелый гестоз. У всех женщин с гестозом оценивался плацентарный комплекс; его состояние и состояние плода оценивались как удовлетворительное у 50 (67,5%) женщин, у 24 (32,4%) была выявлена компенсированная гипоксия плода с показателями КТГ 6–7 баллов, без структурных изменений плаценты – по УЗИ, без нарушения показателей доплерометрии и без синдрома задержки развития плода (СЗРП) ( $p<0,01$ ).

В группе беременных с ПН компенсированная степень заболевания была диагностирована у 36 (51,4%), субкомпенсированная – у 20 (28,5%), декомпенсированная – у 14 (20,0%) обследуемых женщин.

К подгруппе с компенсированной ПН были отнесены беременные с компенсированными признаками гипоксии по КТГ, структурными изменениями плаценты: наличие кальцинатов – у 11 (30,0%) женщин, гиперплазии плаценты – у 4 (11,0%) и гипоплазии плаценты – у 3 (8,3%) женщин, низкого расположения плаценты у 1 (2,8%); наличием маловодия – у 4 (11,0%) женщин.

В группе с субкомпенсированной гипоксией СЗРП I–II степени асимметричной или симметричной форм регистрировался в 7 (35,0%) и 1 (5,0%) случаях наблюдений соответственно, наличие кальцинатов в плаценте – у 9 (45,0%), гиперплазии плаценты – у 5 (25,0%), гипоплазии плаценты – у 6 (30,0%), маловодия – у 7 (35,0%) беременных. Для подгруппы женщин с декомпенсированной ПН было характерно наличие СЗРП I степени – у 2 (14,0%), СЗРП II степени – у 3 (21,0%), СЗРП III степени – у 4 (28,0%) беременных, преждевременного созревания плаценты: кальцинаты – у 8 (57,0%), гиперплазии и гипоплазии плаценты у 2 (14,0%) и у 6 (42,0%) беременных соответственно, наличие взвеси в околоплодных водах – у 3 (21,0%) и маловодия – у 9 (64,0%) беременных. Также выявлено критическое состояние плодового кровотока: нарушение кровотока IБ степени – у 3 (21,0%), II степени – у 6 (43,0%) и III степени – у 6 (36,0%) женщин.

Физиологически протекающая беременность сопровождается внутрибрюшной гипертензией, возрастающей при гестационных осложнениях особенно в III триместре (Маршалов Д.В., 2011). При внутрибрюшной гипертензии снижается артериальный и в большей степени венозный кровотоки, создавая венозный стаз и усиливая отек желудочно-кишечного тракта (Yagci G., 2005), что может привести к ишемическим повреждениям слизистой кишечника (Cheatham M.L., 2006). Вследствие этого не исключается транслокация структурных компонентов грамотрицательных бактерий (ЛПС) в портальную систему и мезентериальные лимфатические узлы (Polat C., 2003, Серов В.Н, 2004, Маршалов Д.В., 2011, Yagci G., 2005). Взаимодействие ЛПС с макрофагами сопровождается активацией последних и синтезом цитокинов (Лиходед В.Г., 2007), массивный выброс которых может изменять метаболизм, гемопоэз, свойства сосудистой стенки (Grundmann M., 2008), функции регуляторных систем, особенно центральной нервной системы (Chou A.K., 2009). Учитывая это, у беременных с гестозом и ПН в III триместре беременности были исследованы уровень эндотоксинемии и цитокиновый профиль. Результаты представлены на рис. 1 и в табл. 1.

При госпитализации концентрация ЛПС в крови беременных с гестозом и ПН превышала норму в 12 ( $p>0,05$ ) и 14 ( $p>0,05$ ) раз соответственно относительно группы контроля ( $0,4\pm 0,1$  EU/мл).

На фоне проводимого лечения гестоза отмечено увеличение уровня ЛПС с  $5,5 \pm 4,4$  до  $7,2 \pm 4,2$  EU/мл ( $p > 0,05$ ) на 3–5-й дни лечения, что, по-видимому, обусловлено улучшением микроциркуляции, повышением проницаемости капилляров и поступлением ЛПС в системный кровоток. У беременных с ПН в динамике терапии уровень ЛПС увеличился в 1,3 раза ( $p > 0,05$ ) и составил  $8,4 \pm 4,0$  EU/мл с последующим снижением концентрации ЛПС, превышающим норму.

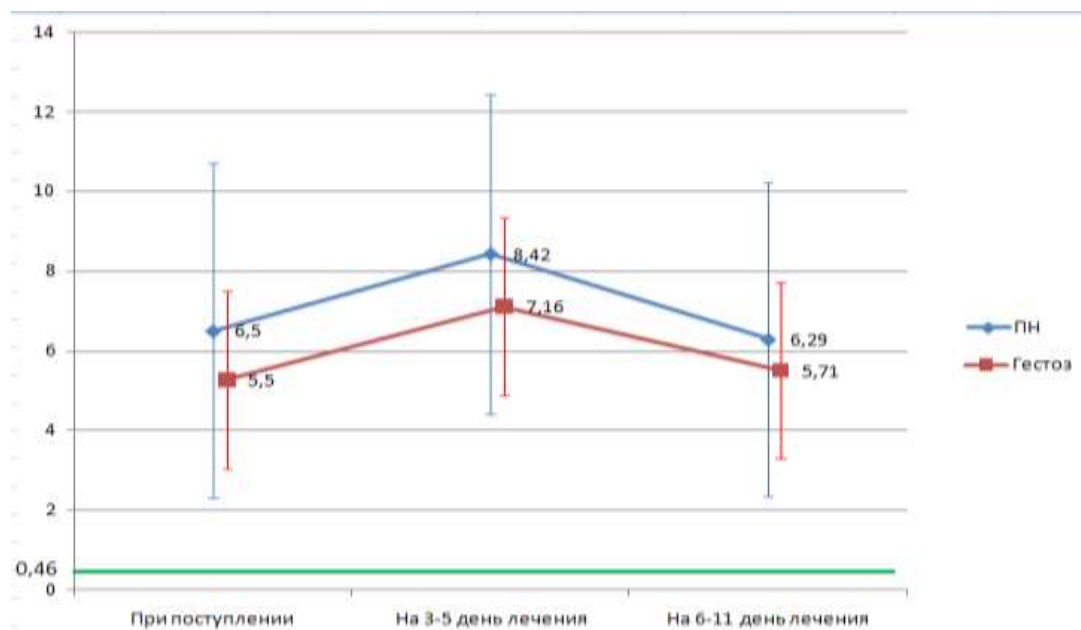


Рис. 1. Динамика эндотоксинемии (ЛПС) при гестозе ( $n=74$ ), плацентарной недостаточности ( $n=70$ ), группа контроля ( $M \pm S_d$ )

Уровень LBP составил: при гестозе –  $49,3 \pm 9,5$  нг/мл ( $p < 0,01$ ), при ПН –  $47,2 \pm 12,9$  нг/мл ( $p > 0,05$ ). На фоне лечения концентрация LBP превышала показатели при нормальной беременности ( $p > 0,05$ ) (табл. 1).

Мониторинг концентрации IgG EndoCAb при гестозе и ПН характеризовался незначительным снижением показателей – в 1,3 ( $p < 0,01$ ) и в 1,5 ( $p > 0,05$ ) раза соответственно, что, возможно, обусловлено проведением инфузионно-трансфузионной терапии.

В целом изменения уровня ЛПС, повышение концентрации LBP и IgG EndoCAb могут доказывать наличие эндотоксиновой составляющей в патогенезе гестоза и ПН в III триместре беременности. При этом отсутствие эффективных детоксикационных мероприятий может усугублять влияние ЛПС на организм беременной за счет увеличения эндотоксиновой нагрузки на 3–5-й дни лечения.

В группах сравнения не выявлялись достоверные различия в уровнях Ig A, M, G и СРБ.

Мониторинг уровня ЛПС при гестозе (табл. 2) выявил наиболее существенные изменения при тяжелых формах гестоза, даже на фоне лечения (увеличение ЛПС с  $4,4 \pm 3,5$  EU/мл до  $5,7 \pm 4,0$  EU/мл ( $p < 0,05$ )).

Таблица 1

Динамика показателей антиэндотоксинового иммунитета при гестозе ( $n=74$ ), плацентарной недостаточности ( $n=70$ ) и группы контроля ( $M \pm S_d$ )

Показатели	Заболевания	I (подгруппа)	II (подгруппа)	III	p
		значение показателей при поступлении	значение показателей на фоне лечения	группа контроля ( $n=60$ )	
LBP, нг/мл	ПН	$47,2 \pm 12,9$	$45,1 \pm 12,3$	$43,1 \pm 16,0$	$p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,05$ $p_3 > 0,05$
	Гестоз	$49,3 \pm 9,5$	$46,8 \pm 11,4$		$p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,05$ $p_3 > 0,05$
IgG EndoCAb MU/мл	ПН	$141,0 \pm 128,0$	$98,7 \pm 62,3$	$64,1 \pm 23,0$	$p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,001$ $p_3 > 0,05$
	Гестоз	$139,0 \pm 124,0$	$109,2 \pm 95,6$		$p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,05$
СРБ, мкг/л	ПН	$0,9 \pm 0,5$	$0,8 \pm 0,4$	$1,1 \pm 0,7$	$p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,05$ $p_3 < 0,05$
	Гестоз	$1,2 \pm 0,4$	$1,0 \pm 0,5$		$p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$ $p_3 > 0,05$

Примечание.  $p_1$  – I в сравнении с II,  $p_2$  – II с III,  $p_3$  – I с III.

Отмечена общая тенденция к снижению уровня LBP на фоне лечения при всех степенях тяжести гестоза ( $p > 0,05$ ). При этом интенсивность синтеза антиэндотоксиновых IgG EndoCAb была максимальной при гестозе легкой степени. При гестозе средней степени тяжести выявлена низкая, граничащая с нормой концентрация IgG EndoCAb как до, так и на фоне лечения ( $p > 0,05$ ). При гестозе

тяжёлой степени в динамике терапии выявлено статистически значимое снижение концентрации IgG EndoCAb ( $p < 0,01$ ), обусловленное, возможно, истощением «резервов» антиэндотоксинового иммунитета и являющееся неблагоприятным прогностическим признаком (Barclay G.R., 1995).

Таблица 2

Динамика показателей ЛПС и антиэндотоксинового иммунитета при гестозе ( $n=74$ ) в зависимости от степени тяжести заболевания ( $M \pm S_d$ )

Показатели	Тяжесть гестоза	Значение показателей при поступлении	Значение показателей на фоне лечения	p
LPS, EU/мл	легкая	5,4±4,7	6,1±4,2	$p > 0,05$
	средняя	5,2±3,8	5,2±4,5	$p < 0,05$
	тяжёлая	4,4±3,5	5,7±4,0	$p < 0,05$
LBP, нг/мл	легкая	52,2±5,8	50,8±7,9	$p > 0,05$
	средняя	48,4±8,9	43,0±13,8	$p > 0,05$
	тяжёлая	46,4±12,8	45,5±11,6	$p > 0,05$
IgG Endo-CAb MU/мл	легкая	228,5±124,6	203,3±148,7	$p < 0,05$
	средняя	53,5±19,6	43,0±24,6	$p > 0,05$
	тяжёлая	127,7±91,8	60,8±30,7	$p < 0,01$

При компенсированной форме ПН уровень ЛПС на фоне лечения оставался неизменным, тогда как при субкомпенсированной форме возрастал ( $p > 0,05$ ) достигнув наивысших значений. У беременных с декомпенсированной ПН отмечена незначительная отрицательная динамика показателя ( $p < 0,05$ ) (табл. 3).

Концентрация LBP при компенсированной и субкомпенсированной ПН на фоне лечения достоверно снижалась ( $p < 0,05$ ), ( $p < 0,05$ ). Декомпенсированная ПН сопровождалась увеличением концентрации LBP с  $33,4 \pm 22,0$  до  $38,8 \pm 17,2$  нг/мл ( $p < 0,05$ ), что могло быть обусловлено повторным выбросом белков острой фазы в кровь. Аналогично тяжелой степени гестоза интенсивность синтеза IgG EndoCAb снижалась при декомпенсации ПН ( $p > 0,05$ ). По нашему мнению, выявленные особенности синтеза IgG EndoCAb при гестозе и ПН характеризуют иммунный ответ на изменения эндотоксиновой нагрузки на организм в зависимости от степени тяжести этих осложнений (табл. 3).

Таблица 3

Динамика показателей ЛПС и антиэндотоксинового иммунитета при плацентарной недостаточности (n=70) в зависимости от степени тяжести заболевания ( $M \pm S_d$ )

Показатели	Степень ПН	Значение показателей при поступлении	Значение показателей на фоне лечения	p
LPS, EU/мл	компенсированная	5,8±4,7	5,8±4,4	p>0,05
	субкомпенсированная	4,3±3,4	6,9±3,9	p>0,05
	декомпенсированная	7,8±3,6	6,5±3,4	p<0,05
LBP, нг/мл	компенсированная	51,4±5,1	46,7±12,4	p<0,05
	субкомпенсированная	50,2±1,6	46,9±4,2	p<0,05
	декомпенсированная	33,6±22,7	38,8±17,2	p<0,05
IgG Endo-CAb MU/мл	компенсированная	171,5±132,5	120,7±73,4	p>0,05
	субкомпенсированная	70,6±66,0	106,0±28,3	p<0,05
	некомпенсированная	104,8±115,1	60,8±21,4	p>0,05

Для оценки роли ЛПС-ассоциированных иммунопатологических реакций в механизмах формирования гестоза проведено изучение цитокинового профиля с учётом выявленной эндотоксинемии на фоне проводимой базисной терапии осложнений гестационного периода (табл. 4, 5).

При сопоставлении показателей (табл. 4), характеризующих уровень цитокинов у беременных женщин с гестозом с учетом эндотоксинемии в динамике проведения терапевтических мероприятий, нами выявлены следующие изменения: повышенный уровень провоспалительного ИЛ-1 $\beta$  (p<0,001) при госпитализации, рост ИЛ-2 (p<0,01), ИЛ-8 (p>0,05), IFN- $\gamma$  (p<0,05), TNF- $\alpha$  (p<0,05), регуляторного ИЛ-6 (p<0,05); средние значения противовоспалительного ИЛ-4 не изменялись (p>0,05), а концентрация ИЛ-10 (p>0,05) снижалась.

Выявленные изменения состояния цитокинов характеризуют провоспалительный тип иммунного ответа, что не исключает реакцию отторжения плода (Ярилин А.А., 2010).

Таблица 4

Цитокиновый профиль при беременности, осложненной гестозом ( $M \pm S_d$ )

Показатели	I (подгруппа)	II (подгруппа)	III	p
	беременные с гестозом до лечения (n=74)	беременные с гестозом на фоне лечения (n=74)	контрольная группа (n=60)	
IL1 $\beta$ , пг/мл	130,5 $\pm$ 19,6	–	18,2 $\pm$ 9,6	p <sub>2</sub> <0,001
IL2, пг/мл	1,2 $\pm$ 2,5	6,0 $\pm$ 1,4	8,4 $\pm$ 7,7	p <sub>1</sub> <0,01 p <sub>2</sub> <0,001
IL4, пг/мл	0,8 $\pm$ 0,6	0,6 $\pm$ 0,4	0,8 $\pm$ 0,5	p <sub>1</sub> >0,05 p <sub>2</sub> >0,05
IL6, пг/мл	6,0 $\pm$ 9,3	8,3 $\pm$ 17,1	2,8 $\pm$ 2,6	p <sub>1</sub> >0,05 p <sub>2</sub> <0,05
IL8, пг/мл	85,0 $\pm$ 125,0	89,6 $\pm$ 125,7	5,2 $\pm$ 5,3	p <sub>1</sub> >0,05 p <sub>2</sub> <0,001
IL10, пг/мл	36,3 $\pm$ 29,0	29,3 $\pm$ 21,0	18,4 $\pm$ 13,0	p <sub>1</sub> >0,05 p <sub>2</sub> <0,01
TNF- $\alpha$ , пг/мл	11,0 $\pm$ 21,0	10,1 $\pm$ 13,2	5,0 $\pm$ 8,3	p <sub>1</sub> >0,05 p <sub>2</sub> >0,05
IFN $\gamma$ , пг/мл	15,3 $\pm$ 8,7	16,4 $\pm$ 9,3	30,5 $\pm$ 6,0	p <sub>1</sub> >0,05 p <sub>2</sub> <0,001

Примечание. p<sub>1</sub> – I в сравнении с II, p<sub>2</sub> – II с III, p<sub>3</sub> – I с III.

Цитокиновый профиль в зависимости от степени тяжести гестоза характеризовался увеличением цитокинов IL-2, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  на фоне двукратного уменьшения регуляторного IL-10 при тяжелом гестозе, что в определенной мере является маркером срыва адаптации в организме беременной. Средняя степень гестоза характеризуется гиперпродукцией провоспалительных IL-1 $\beta$  (130,1 $\pm$ 18,6 пг/мл), IL-8 (109,0 $\pm$ 144,0 пг/мл), что характерно для эндотоксиновой агрессии (Серов В.Н., 2004; Мейл Д., 2007). Декомпенсированный гестоз характеризовался подавлением выработки IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, IL-4, IL-10. Эти наблюдения подтверждают наличие дисбаланса в иммунной системе, что не ис-

ключает последующего нарушения толерантности к аллоантигенам плода. Кроме того, обращало на себя внимание увеличение уровня TNF- $\alpha$  при прогрессировании симптомов гестоза.

В плазме крови беременных женщин с ПН до и на фоне лечения отмечены разнонаправленные реакции провоспалительных цитокинов: высокий уровень IL-1 $\beta$  ( $p < 0,001$ ) при поступлении, нарастание в динамике терапии IL-2 ( $p < 0,001$ ) и IFN- $\gamma$  ( $p > 0,05$ ), агрессивных в отношении плода (Ярилин А.А., 2010); отсутствие изменений IL-6 ( $p > 0,05$ ); отрицательные показатели IL-8 ( $p < 0,05$ ). При сравнении уровня TNF- $\alpha$  на фоне лечения отмечено снижение его концентрации в 1,5 раза ( $p > 0,05$ ). Противовоспалительные IL-4 ( $p > 0,05$ ) и IL-10 ( $p < 0,05$ ) имели тенденцию к снижению (табл. 5).

Таблица 5

Цитокиновый профиль при беременности, осложненной  
плацентарной недостаточностью ( $M \pm S_d$ )

Показатели	I (подгруппа)	II (подгруппа)	III	p
	беременные с ПН до лечения (n=70)	беременные с ПН на фоне лечения (n=70)	контрольная группа (n=60)	
IL1 $\beta$ , пг/мл	90,1 $\pm$ 32,2	–	18,2 $\pm$ 9,6	$p_2 < 0,001$
IL2, пг/мл	3,4 $\pm$ 3,0	4,9 $\pm$ 4,4	8,4 $\pm$ 7,7	$p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$
IL4, пг/мл	0,5 $\pm$ 0,4	0,4 $\pm$ 0,4	0,8 $\pm$ 0,5	$p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,01$
IL6, пг/мл	3,1 $\pm$ 2,4	3,8 $\pm$ 3,6	2,8 $\pm$ 2,6	$p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$
IL8, пг/мл	108,0 $\pm$ 79,0	44,1 $\pm$ 86,8	5,2 $\pm$ 5,3	$p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,001$
IL10, пг/мл	33,0 $\pm$ 28,0	20,7 $\pm$ 14,9	18,4 $\pm$ 13,0	$p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,01$
TNF- $\alpha$ , пг/мл	16,2 $\pm$ 22,0	10,5 $\pm$ 13,3	5,0 $\pm$ 8,3	$p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$
IFN $\gamma$ , пг/мл	14,5 $\pm$ 8,5	16,3 $\pm$ 9,8	30,5 $\pm$ 6,0	$p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,001$

Примечание.  $p_1$  – I в сравнении с II,  $p_2$  – I с III.

Мониторинг показателей уровня цитокинов по мере усугубления проявлений ПН позволил установить особенности в виде нарастания провоспалительных IL-2, IFN- $\gamma$  в стадии субкомпенсации и глубокой депрессии при декомпенсированной ПН.

Таким образом, изменения цитокинового профиля в ходе стандартного лечения, вероятно, связаны с динамикой эндотоксиновой нагрузки на организм беременной при гестозе и ПН. Эти изменения, по нашему мнению, подтверждает значение иммунологических нарушений под воздействием ЛПС в патогенезе осложнений гестационного периода. Выявленный нами цитокиновый дисбаланс, характеризующийся преимущественно провоспалительным типом иммунного реагирования, очевидно, может привести к дистрофическим изменениям цитотрофобласта при гестозе и нарушению процессов пролиферации и инвазии цитотрофобласта при ПН (LaMarca B.D., 2007) нарушению митотического деления клеток эндотелия (Seldmayr P., 2008), повышенному отложению фибриноида со стороны межворсинчатого пространства (Сухих Г.Т., 2010), что способствует прогрессированию осложнений гестационного процесса.

Повышение уровня ЛПС в системном кровотоке беременных с осложненным течением гестации на фоне терапии в определенной мере свидетельствуют о низкой эффективности стандартного лечения гестоза и ПН. По-видимому, отсутствие патогенетической терапии эндотоксинемии является основной причиной невысокой результативности традиционной схемы медикаментозной коррекции рассматриваемых осложнений, особенно при тяжелых формах заболеваний. Последнее указывает на необходимость оптимизации тактики лечения гестоза и ПН с учётом целесообразности «антиэндотоксиновой» направленности терапии.

В группе беременных с гестозом концентрация ЛПС положительно коррелировала с уровнем провоспалительных цитокинов IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  ( $r=0,39$ ;  $p<0,001$ ). При ПН установлена сопряжённость IL-6 с ЛПС ( $r=0,47$ ;  $p<0,05$ ) и с LBP ( $r=0,27$ ;  $p<0,05$ ). Маркеры антиэндотоксинового иммунитета LBP и IgG EndoCAb изменялись однонаправленно, это подтвердилось наличием между ними статистически значимой положительной корреляционной связи ( $r=0,45$ ;  $p<0,01$ ). При этом так же, как в случае с LBP ( $r=-0,32$ ;  $p<0,05$ ), выявлена отрицательная взаимосвязь уровня IgG EndoCAb ( $r=-0,5$ ;  $p<0,001$ ) и IL-4, которая подтверждает угнетение противовоспалительного механизма защиты на фоне

эндотоксинемии. При ПН были установлены достоверные прямые корреляции между степенью системной эндотоксинемии (ЛПС) и плазменной концентрацией IL-1 $\beta$  ( $r=0,3$ ;  $p<0,05$ ), одного из первых цитокинов, синтез которого стимулируется ЛПС. Особого внимания заслуживает сильная обратная связь между IgG EndoCAb и IL-2 ( $r=0,8$ ;  $p<0,001$ ), выявленная по мере утяжеления ПН. При прогрессии заболевания была отмечена инициация интерферогенеза под воздействием IL-2 ( $r=0,6$ ;  $p<0,05$ ), IL-6 ( $r=0,36$ ;  $p<0,05$ ), что может рассматриваться в качестве одного из патогенетических механизмов формирования ПН.

Таким образом, выявленные нами корреляционные взаимосвязи между показателями эндотоксинемии и цитокиновой сети свидетельствуют в пользу участия ЛПС в патогенезе осложнений гестационного периода с вовлечением медиаторов воспаления.

Лабораторные маркеры хронической эндотоксинемии схожи для гестоза и для ПН: уровень ЛПС превышает 4,0 EU/мл, уровень LBP превышает 41,3 нг/мл и имеет отрицательную динамику на фоне лечения, а концентрация IgG EndoCAb выше 64,1 МУ/мл. Отрицательная динамика показателя IgG EndoCAb на фоне лечения и рост уровня ЛПС являются предикторами усугубления тяжести гестоза и ПН в III триместре беременности.

Другим существенным результатом исследования является свидетельство влияния уровня ЛПС на увеличение количества противовоспалительных цитокинов: IL-1 $\beta$  выше 18,2 пг/мл, IL-6 выше 2,8 пг/мл, TNF- $\alpha$  выше 5,0 пг/мл и снижение уровня противовоспалительных цитокинов (IL-10, IL-4) в динамике терапии. При гестозе по мере прогрессии тяжести заболевания отмечен стойкий рост IL-2, TNF- $\alpha$  и IFN- $\gamma$ . Негативным признаком, предполагающим утяжеление ПН, является изменение концентрации IL-2 и IFN- $\gamma$ : повышение при субкомпенсированной ПН и резкое падение показателя при декомпенсированной ПН.

## **ВЫВОДЫ**

1. К группе риска по возникновению гестоза и плацентарной недостаточности во время беременности относятся первородящие женщины из контингента служащих с отягощенными акушерско-гинекологическим анамнезом (наличие случаев невынашивания беременности, медицинских аборт, воспалительных заболеваний влагалища, матки и ее придатков, патологии шейки мат-

ки, фоновых предраковых заболеваний) и соматическим анамнезом (расстройства вегетативной нервной системы, наличие патологии почек или мочевыделительной системы, сердечно-сосудистой системы, органов дыхания).

2. Для беременности, осложненной гестозом, более характерно снижение общего белка крови на фоне высокой СОЭ, тогда как при развитии плацентарной недостаточности характерны увеличение относительного количества нейтрофилов периферической крови, повышение СОЭ и уровня мочевины.

3. Высокие плазменные концентрации бактериального липополисахарида (свыше 4,0 EU/мл), липополисахаридсвязывающего белка (свыше 41,3 нг/мл) и иммуноглобулина класса G к core-региону липополисахарида (свыше 64,1 MU/мл) подтверждают этиопатогенетическую роль этих факторов в формировании гестоза и плацентарной недостаточности в III триместре беременности, и являются основанием для коррекции базисной терапии.

4. Цитокиновый профиль беременных в динамике лечения гестоза и плацентарной недостаточности характеризуется увеличением уровня интерлейкина-2 ( $p < 0,01$ ) ( $p < 0,001$ ), интерферона- $\gamma$  ( $p < 0,05$ ) ( $p < 0,05$ ), снижением концентраций регуляторного интерлейкина-10 ( $p < 0,05$ ), интерлейкина-4 ( $p > 0,05$ ) что патогномично для провоспалительного типа иммунного ответа.

5. При беременности, осложненной гестозом и плацентарной недостаточностью, установлена сопряженность между показателем эндотоксинемии и уровнем провоспалительных цитокинов (интерлейкины 1 $\beta$ , 6 и фактор некроза опухоли- $\alpha$ ). При этом плазменные концентрации липополисахарид-связывающего белка и иммуноглобулина класса G к core-региону липополисахарида значительно снижались по мере увеличения степени тяжести гестоза и плацентарной недостаточности, что является основанием для коррекции базовой терапии.

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Свидетельством эндотоксиновой составляющей в патогенезе гестоза и плацентарной недостаточности у беременных в III триместре являются концентрации ЛПС свыше 4,0 EU/мл и LBP – свыше 41,3 нг/мл, что является основанием для корректировки основной (базовой) терапии.

2. Для своевременной нейтрализации эндотоксиновой составляющей гестоза и плацентарной недостаточности в III триместре беременности, особенно

у женщин с тяжелой формой заболевания, необходимо определение уровней ЛПС, LBP, IgG EndoCAb, IL-2, IFN- $\gamma$ , IL-10 и IL-4.

3. В качестве лабораторного предиктора усугубления тяжести гестоза и плацентарной недостаточности могут выступать повышение сывороточного уровня ЛПС и снижение плазменных концентраций IgG EndoCAb.

4. Учитывая наличие эндотоксинемии при развитии гестоза и плацентарной недостаточности в III триместре беременности с 32 недели целесообразно включение в базисную терапию энтеросорбентов (энтеросгель) для снижения рисков усугубления системной эндотоксинемии.

### **СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. Уровень липополисахарид-связывающего белка и некоторые особенности системы гемостаза при бактериальном вагинозе / Ю.Р. Гайсина, К.Р. Бондаренко, А.Н. Еникеев, А.З. Муллагалина, А.Ж. Гильманов, А.Р. Мавзютов // Проблемы репродукции: материалы IV международного конгресса по репродуктивной медицине. – М., 2010. – С. 173.

2. Анализ особенностей течения беременности и послеродового периода у женщин с высоким инфекционным риском / У.Р. Хамадьянов, А.Р. Мавзютов, А.Н. Еникеев, Ю.Р. Гайсина, К.Р. Бондаренко // Проблемы репродукции: материалы IV международного конгресса по репродуктивной медицине. – М., 2010. – С. 133.

3. **ЛПС-ассоциированные иммунопатогенетические особенности урогенитального хламидиоза / К.Р. Бондаренко, А.Н. Еникеев, Ю.Р. Гайсина, А.Р. Мавзютов // Клиническая лабораторная диагностика. – 2010. – № 9. – С. 33–34.**

4. Некоторые иммунопатогенетические особенности бактериального вагиноза в период беременности / К.Р. Бондаренко, А.Н. Еникеев, Ю.Р. Гайсина, Р.М. Муллагулова, А.Р. Мавзютов // Мать и дитя: материалы IV регионального научного форума. – Екатеринбург, 2010. – С. 43–44.

5. Ретроспективная характеристика течения беременностей и некоторых перинатальных исходов при преждевременных родах / А.Н. Еникеев, А.Р. Мавзютов, У.Р. Хамадьянов, К.Р. Бондаренко, Е.В. Потемкина // Мать и дитя: материалы IV регионального научного форума. – Екатеринбург, 2010. – С. 113.

6. Изменение цитокинового профиля в сыворотке крови при фетоплацентарной недостаточности / А.Н. Еникеев, А.Р. Мавзютов, У.Р. Хамадьянов, К.Р. Бондаренко, Ю.Р. Гайсина // *Мать и дитя: матер.* XI Всероссийского научного форума. – М., 2010. – С. 67–68.

7. **Уровень эндотоксинемии и состояние антиэндотоксинового иммунитета при беременности, осложненной фетоплацентарной недостаточностью / К.Р. Бондаренко, А.Н. Еникеев, У.Р. Хамадьянов, А.Р. Мавзютов // *Цитокины и воспаление.* – 2011. – Т. 10, № 4. – С. 45–49.**

8. **Уровень эндотоксинемии и состояние антиэндотоксинового иммунитета при угрозе преждевременных родов / К.Р. Бондаренко, Ю.Р. Гайсина, А.Н. Еникеев, А.Р. Мавзютов // *Клиническая лабораторная диагностика.* – 2011. – № 10. – С. 18.**

9. Молекулярно-генетическая оценка роли микроорганизмов в этиологии осложнений гестационного периода / К.Р. Бондаренко, А.Н. Еникеев, У.Р. Хамадьянов, А.Р. Мавзютов // *Инфекция и иммунитет: материалы X съезда Всероссийского научно-практического общества эпидемиологов, микробиологов и паразитологов.* – 2012. – Т. 2. – № 1–2. – С. 245.

## **СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ**

КТГ – кардиотокография

ЛПС, LPS – липополисахарид

МЭС – медико-экономические стандарты

ПН – плацентарная недостаточность

РВНС – расстройство вегетативной нервной системы

СРБ – С-реактивный белок

СЗРП – синдром задержки развития плода

EndoCAb – антитела к глубоким детерминантам core-региона липополисахарида (endotoxin-core antibody)

IFN- $\gamma$  – интерферон- $\gamma$

IL – интерлейкин

LBP – белок, связывающий липополисахариды (lipopolysaccharide binding protein)

TFN- $\alpha$  – фактор некроза опухолей- $\alpha$

**ЕНИКЕЕВ АСКАР НАИЛЕВИЧ**

**РОЛЬ БАКТЕРИАЛЬНЫХ ЭНДОТОКСИНОВ  
В ЭТИОЛОГИИ И ПАТОГЕНЕЗЕ ОСЛОЖНЕНИЙ  
ГЕСТАЦИОННОГО ПЕРИОДА**

**Автореферат**

**диссертации на соискание ученой степени**

**кандидата медицинских наук**

Издательская лицензия № 06788 от 01.11.2001 г.  
ООО «Издательство «Здравоохранение Башкортостана»  
450000, РБ, г. Уфа, а/я 1293, тел. (347) 250-81-20, тел./факс (347) 250-13-82.

Подписано в печать 29.10.2012 г.  
Формат 60×84/16. Гарнитура Times New Roman.  
Бумага офсетная. Отпечатано на ризографе.  
Усл. печ. л. 1,4. Уч.-изд. л. 1,5.  
Тираж 100. Заказ № 742.

