

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ УКРАИНЫ
КРЫМСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ ИМ. С. И. ГЕОРГИЕВСКОГО

**ПРОБЛЕМЫ, ДОСТИЖЕНИЯ И
ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ МЕДИКО-
БИОЛОГИЧЕСКИХ НАУК И
ПРАКТИЧЕСКОГО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ**

ТРУДЫ КРЫМСКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО МЕДИЦИНСКОГО
УНИВЕРСИТЕТА
ИМ. С. И. ГЕОРГИЕВСКОГО

2009, ТОМ 145, часть III

Издается с 1935 г.

Симферополь
Издательский центр КГМУ
2009

ОСОБЛИВОСТІ МІКРОБІОЦЕНОЗУ КИШЕЧНИКА У ВАГІТНИХ З ДІАГНОСТОВАНИМИ ГРУБИМИ ВРОДЖЕНИМИ ВАДАМИ РОЗВИТКУ ЦНС У ПЛОДА

В. М. Запорожан, В. Г. Маричереда, О. М. Павловська

Кафедра акушерства та гінекології № 1 (зав. – академік АМН України, професор В. М. Запорожан) Одеського державного медичного університету, м. Одеса.

CONGENITAL NEURAL DEFECTS FOLLOWING MATERNAL INTESTINAL MICROBIOCENOSIS VIOLATIONS DURING PREGNANCY

V. M. Zaporogan, V. G. Marychereda, O. M. Pavlovska

SUMMARY

Neural tube defects (NTDs) are some of the most common congenital anomalies. Research has shown that the lack of folic acid is a contributing factor in the pathogenesis of neural tube defects just as genetic and infection components. Folic acid is essential for the synthesis of purine nucleotide biosynthesis, which are obligatory for proper neurulation. Folic acid intake is provided by folate in foods and is synthesized by intestinal acidophilic microflora, whereas folate deficiency may be a result of intestinal disbiosis. The research showed, that 85,2% of pregnant patients with confirmed birth defects of CNS demonstrated oppressing growth of normal intestine microflora and excessive reproduction of associative opportunistic flora.

ОСОБЕННОСТИ МИКРОБИОЦЕНОЗА КИШЕЧНИКА У БЕРЕМЕННЫХ С ДИАГНОСТИРОВАННЫМИ ВРОЖДЕННЫМИ ГРУБЫМИ ПОРОКАМИ РАЗВИТИЯ ЦНС У ПЛОДА

В. Н. Запорожан, В. Г. Маричереда, О. М. Павловская

РЕЗЮМЕ

Дефекты развития нервной трубки являются одними из наиболее распространенных врожденных пороков развития. Согласно современным представлениям, наряду с генетическими и инфекционными факторами, важную этиопатогенетическую роль в формировании данной патологии играет дефицит фолиевой кислоты, при котором нарушается биосинтез пуриновых нуклеотидов, необходимых для обеспечения процесса нейруляции. Фолиевая кислота поступает в организм с продуктами питания и синтезируется ацидофильной микрофлорой кишечника, в связи с чем, одним из факторов фолатного дефицита может стать дисбиоз кишечника. В исследовании выявлено, что у 85,2% беременных с диагностированными грубыми врожденными пороками развития ЦНС, микробиоценоз кишечника характеризуется угнетением роста нормальной микрофлоры и чрезмерным размножением условно-патогенной.

Ключевые слова: беременность, микробиоценоз кишечника, врожденные пороки развития ЦНС плода, фолиевая кислота.

За даними статистичних досліджень, в Україні частота випадків вроджених вад розвитку складає 15,42 на 1000 новонароджених, при цьому вагома частина (26,0-28,0%) припадає на вади нервової системи [1]. Грубі дефекти розвитку (аненцефалія, менингоцеле, менингоенцефалоцеле, енцефалоцистоцеле, поренцефалія) викликають внутрішньоутробну загибель плоду або його нежиттєздатність. Прогноз при аномаліях міграції та диференціювання нервових клітин (мікро- і полігірія, агарія, мікроцефалія), формування вентрикулярної системи та субарахноїдального простору (гідроцефалія), спинного мозку й хребта (spina bifida, повний рахисхіз) також несприятливий – діти помирають від приєднання інфекційних захворювань, або на них чекає стійка інвалідність.

На сьогоднішній день дефекти змикання нервової трубки (дизрафії) є найпоширенішими та становлять 2,1 на 1000 пологів.

Відомо, що з 16 доби після запліднення відбувається потовщення дорсальної ектодерми по серединній лінії з поступовим підведенням країв нервової плас-

тинки та утворенням нервових валиків, що ростуть у медіальному й дорсальному напрямках. При цьому змикання нервової трубки відбувається не одночасно по довжині зародка: спочатку – на рівні стовбура майбутнього мозку (22 доба), згодом, відповідно, на 23-26 та 26-30 добу закриваються краніальна (передній нейропор) та каудальна (задній нейропор) ділянки, відповідно. Саме на цих стадіях ембріогенезу й відбуваються дефекти змикання або вторинне розщеплення невральної трубки, що супроводжується аненцефалією або різними варіантами spina bifida [2].

Згідно з сучасними уявленнями етіологічні чинники формування вад розвитку нервової трубки мультифакторні, але найпоширенішим визнано порушення метаболічного циклу фолиєвої кислоти, яка відіграє значну роль у біосинтезі пуринових нуклеотидів, важливих для нормального перебігу процесу нейруляції [3, 4].

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Основну групу склали 27 вагітних віком від 18 до 34 років при термінах гестації 9-21 тижнів, у яких після

обстеження згідно до наказів МОЗ України № 503 від 28.12.2002 та № 641/84 від 31.12.2003 було діагностовано аненцефалію у плода.

Пацієнткам було показано переривання вагітності за медичними показаннями (згідно до постанови Кабінету Міністрів України № 144 від 15.02.2006 «Про реалізацію статті 281 Цивільного кодексу України» за методиками згідно до наказу МОЗ України № 508 від 20.07.2006.

Враховуючи те, що одним з етіологічних факторів виявленої патології є фолатна недостатність, нами було досліджено рівень фолієвої кислоти в сироватці крові та особливості мікробіоценозу кишечника у цієї категорії вагітних.

Мікробний пейзаж кишечника оцінювали шляхом бактеріологічного дослідження випорожнень. Визначали популяційний рівень основних представників облигатної (біфідо-лактобактерії, повноцінні кишкові палички, фекальні стрептококи) та факультативної (умовно-патогенної) мікрофлори (представники родів *Proteus*, *Klebsiella*, патогенні штами *E. coli*, епідермальні стафілококи, гриби роду *Candida*). Ступінь тяжкості дисбіозу оцінювали за класифікацією І. Б. Куваєвої, К. С. Ладодо [5].

Групу контролю склали 30 пацієнток з фізіологічним перебігом вагітності.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

При порівнянні пацієнток обстежуваних груп за віком, частоти спадкоємної обтяженості, генітальної патології, впливу можливих тератогенних факторів достовірних розходжень не виявлено. Проте, звертала на себе увагу в 2,1 рази частіша серед жінок основної групи захворюваність верхніх дихальних шляхів (хронічний тонзиліт), в 3,8 рази – органів шлунково-кишкового тракту (хронічний гастрит, холецистит, панкреатит, гепатит, дискинезія жовчовивідних шляхів), в 2,7 рази – сечовивідних шляхів (хронічний пієлонефрит, цистит).

При збиранні анамнезу встановлено, що у 22 (81,5%) пацієнток основної групи вагітність була незапланована, у решти хоча й запланована, але жодна не отримала профілактичний преемпліаційний курс фолієвої кислоти до настання вагітності. Крім того, у 17 (63,0%) жінок запліднення відбулось в зимово-весняний період.

Серед жінок контрольної групи у 23 (76,7%) вагітність також була випадковою і лише 7 (23,3%) пацієнток свідомо приймали препарати фолієвої кислоти з метою попередження формування вроджених вад розвитку ЦНС у плода.

При інтерпретації результатів лабораторних досліджень виявлено, що у 19 (70,4%) пацієнток основної групи рівень фолієвої кислоти в сироватці крові був значно зниженим – $3,31 \pm 0,48$ нмоль/л (норма $6,2-39,0$ нмоль/л), у 8 (29,6%) – цей показник був у межах норми ($20,98 \pm 6,16$ нмоль/л). Тим не менш, у жодної

вагітної з діагностованими грубими вадами розвитку ЦНС у плода при бактеріологічному дослідженні не виявлялось нормальних еубіотичних співвідношень мікрофлори кишечника. Ознаки дисбіозу I ступеня діагностовано у 4 (14,8%) вагітних; II ступеня – у 9 (33,3%), III ступеня – у 14 (51,9%).

В цілому було характерне істотне пригнічення росту «корисної» мікрофлори, що супроводжувалося надмірним розмноженням різних видів умовно-патогенних мікроорганізмів. Показники вмісту біфідобактерій у вагітних основної групи були зниженими до $(1,38 \pm 0,66) \cdot 10^8$, лактобактерій – до $(0,64 \pm 0,11) \cdot 10^6$, повноцінних кишкових паличок – до $(5,82 \pm 1,21) \cdot 10^6$. Кишкові палички зі слабовиразними ферментативними властивостями висівались у 11 (40,7%), гемолізуючі штами – 5 (18,5%). Визначалося також збільшення вмісту епідермальних стафілококів до $(3,25 \pm 0,67) \cdot 10^4$, протеїв – до $(5,12 \pm 1,20) \cdot 10^3$, грибів роду *Candida* – до $(3,88 \pm 1,02) \cdot 10^4$. Фекальні стрептококи у вагітних основної групи висівались в межах $(0,32 \pm 0,12) \cdot 10^6$, клебсієли – $(2,15 \pm 1,03) \cdot 10^5$.

У переважній більшості пацієнток контрольної групи в крові визначався фізіологічний вміст фолієвої кислоти ($23,14 \pm 6,76$ нмоль/л), у випорожненнях домінувала анаеробна мікрофлора та виявлялися нормальні еубіотичні співвідношення. Рівень біфідобактерій був високим і становив $(56,77 \pm 8,60) \cdot 10^8$, лактобактерій – $(20,17 \pm 5,85) \cdot 10^6$, повноцінних кишкових паличок – $(69,10 \pm 8,13) \cdot 10^6$, фекальних стрептококів – $(0,67 \pm 0,08) \cdot 10^6$. Показники вмісту епідермальних стафілококів дорівнювали $(0,30 \pm 0,07) \cdot 10^4$, протеїв – $(0,97 \pm 0,32) \cdot 10^3$, клебсієл – $(0,30 \pm 0,07) \cdot 10^5$, грибів роду *Candida* – $(0,04 \pm 0,01) \cdot 10^4$. Отже порушення мікробіоценозу кишечника I ступеня було діагностовано у 3 (10,0%) вагітних, II ступеня – лише у 1 (3,3%).

ВИСНОВКИ

1. Незважаючи на доступність на сьогоднішній день для усіх верст населення контрацептивних технологій, переважна більшість вагітностей є незапланованою, що виключає можливість проведення профілактичної передімплантаційної підготовки за-для попередження формування вроджених вад розвитку ЦНС у плода та потребує впровадження на належному рівні відповідних освітніх та навчальних програм.

2. Виразний дисбіоз кишечника є одним з факторів фолатного дефіциту, особливо у зимово-весняний період, коли потрапляння фолатів із їжею обмежено.

3. Враховуючи важливу роль мікробіоценозу кишечника у реалізації різноманітних метаболічних процесів в організмі, дослідження його стану та оптимізація функціонування у жінок репродуктивного віку є доцільними та патогенетично виправданими.

ЛІТЕРАТУРА

1. Запорожан. В. М. Акушерство і гінекологія. Книга І. Акушерство: Підручник. – К.: Здоров'я, 2000.

– С. 119-138.

2. Гистология (введение в патологию) / Под ред. Э. Г. Улумбекова, Ю. А. Челышева. – М.: ГЭОТАР, 1997. – С. 69-123.

3. Запорожан В. М., Аряев М. Л. Перинатологія: Підручник / За ред. В. М. Запорожана / В. М. Запорожан, М. Л. Аряев. – Одеса: Одес. держ. мед. ун-т, 2000. – 302 с.

4. Руководство Дьюрхерста по акушерству и гинекологии для последипломного обучения: Пер. с англ. / Под ред. Ч. Р. Уитфильда. – М.: Медицина, 2003. – С. 124-144.

5. Златкина А. Р. Современные подходы к коррекции дисбиоза кишечника // Рос. журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. – 1999. – Т. 9, № 3. – С. 64-67.