

## Аллергические, иммунологические и клинические изменения у беременных женщин при различных формах лямблиоза

З.Ш. Азамова, М.В. Куропатенко

НИИ экспериментальной медицины СЗО РАМН, Санкт-Петербург, Россия

## Allergic, immunologic and clinical changes in pregnant women with various forms of giardiasis

Z.Sh. Azamova, M.V. Kuropatenko

Institute of Experimental Medicine RAMS, St. Petersburg, Russia

### Аннотация

Изучались аллергические, иммунологические и клинические изменения у беременных женщин с бессимптомной или субклинической (1 группа-28 чел.) и манифестной (2 группа-25 чел.) формами лямблиоза в сравнении с беременными без лямблиозной инвазии (3 группа-81 чел.). Было установлено, что уровень средних значений цитокинов у женщин 1-ой, 2-ой и 3-ей групп, соответственно, составлял: ИЛ4 ( $1,58 \pm 0,2$ ;  $2,13 \pm 0,5$ ;  $1,08 \pm 0,1$  МЕ/мл), ИЛ5 ( $1,09 \pm 0,1$ ;  $1,80 \pm 0,4$ ;  $0,63 \pm 0,1$  МЕ/мл), ИЛ10 ( $2,12 \pm 0,3$ ;  $1,54 \pm 0,3$ ;  $1,11 \pm 0,1$  МЕ/мл) ИФН- $\gamma$  ( $21,48 \pm 6,0$ ;  $19,55 \pm 6,1$ ;  $9,19 \pm 1,2$  МЕ/мл) и ФНО- $\beta$  ( $0,86 \pm 0,1$ ;  $2,45 \pm 0,8$ ;  $1,31 \pm 0,2$  МЕ/мл). Анализ данных показал, что как при манифестном лямблиозе, так и при лямблионосительстве наблюдается избыточная стимуляция и гуморального, и клеточного звеньев иммунитета. Инвазия лямблиями у беременных женщин сопровождается сенсibilизацией и гипериммуноглобулинемией E. Число женщин с уровнем IgE, в крови превышающем 100 МЕ/мл, среди лямблионосительниц составило  $39,3 \pm 1,7\%$ , что статистически значимо превышало число таковых в контрольной группе ( $16,0 \pm 1,0\%$ ;  $p < 0,05$ ) и было сравнимо с аналогичным показателем в группе женщин с манифестным лямблиозом ( $36 \pm 1,8\%$ ). Кожные проявления аллергии встречались у лямблионосительниц в  $14,3 \pm 1,8\%$  случаев, т.е. почти в 2 раза чаще, чем у неинвазированных беременных ( $7,4 \pm 1,0\%$ ;  $p < 0,05$ ) и со сходной частотой с группой женщин с манифестным лямблиозом ( $20,0 \pm 1,9\%$ ).

При всех клинических формах лямблиоза у беременных женщин отмечается высокая частота симптомов раннего токсикоза ( $57,1 \pm 1,6\%$ ;  $44,0 \pm 2,0\%$ ;  $21,0 \pm 2,1\%$ ). Одним из проявлений токсикоза являются дерматозы беременных. Наиболее частая форма дерматоза – зуд беременных – у женщин с лямблиозом встречался в 4-5 раз чаще, чем у неинвазированных (основная группа –  $21,4 \pm 1,8\%$ ; группа сравнения –  $24,0 \pm 1,9\%$ ; контрольная группа –  $4,9 \pm 1,1\%$ ;  $p < 0,05$ ).

При оценке частоты признаков внутриутробной гипоксии плода при проведении КТГ исследования в родах было выявлено их преобладание у беременных с лямбли-

### Summary

The allergic, immunological and clinical changes during pregnancy were studied among 28 women with asymptomatic or subclinical (1 group 28 women) and clinical (2 group 25 women) forms of a Giardiasis in comparison with the pregnant women without a Giardiasis (3 group 81 women). It was found that cytokine amount in plasma in women of 1, 2, 3 groups is IL4 ( $1,58 \pm 0,2$ ;  $2,13 \pm 0,5$ ;  $1,08 \pm 0,1$  MU/ml), IL5 ( $1,09 \pm 0,1$ ;  $1,80 \pm 0,4$ ;  $0,63 \pm 0,1$  MU/ml), IL10 ( $2,12 \pm 0,3$ ;  $1,54 \pm 0,3$ ;  $1,11 \pm 0,1$  MU/ml) IFN- $\gamma$  ( $21,48 \pm 6,0$ ;  $19,55 \pm 6,1$ ;  $9,19 \pm 1,2$  ME/ml,  $p < 0,05$ ) и TNF- $\beta$  ( $0,86 \pm 0,1$ ;  $2,45 \pm 0,8$ ;  $1,31 \pm 0,2$  MU/ml), correspondently. We analyzed the data and obtained that excessive stimulation of humoral and cellular immunity is developing in both clinical and subclinical forms of a Giardiasis. Giardiasis during pregnancy is followed by hypersensitivity, high amount of immunoglobulin E in plasma. The count of women with high amount of plasma immunoglobulin E in group with asymptomatic form of a Giardiasis is more than ones on control group and is the same in group with clinic form of infection ( $39,3 \pm 1,7\%$ ;  $16,0 \pm 1,0\%$ ;  $p < 0,05$ ;  $36 \pm 1,8\%$ , correspondently). The frequency of skin allergy was high and the same in group with asymptomatic and clinic Giardiasis forms ( $14,3 \pm 1,8\%$ ;  $20,0 \pm 0,9\%$ ), compared with control group (health pregnant women) ( $7,4 \pm 1,0\%$ ).

The pregnant mothers with Giardiasis have a higher frequency of an early toxicosis ( $57,1 \pm 1,6\%$ ;  $44,0 \pm 2,0\%$ ;  $21,0 \pm 2,1\%$ ), independently of the clinic form of infection. One of the form of toxicosis is the dermatosis of pregnant. The frequent manifestation is skin itch of pregnant. The women with clinic Giardiasis have skin itch in 4-5 times more (base group  $21,4 \pm 1,8\%$ ; comparing group  $24,0 \pm 1,9\%$ ) than control group ( $4,9 \pm 1,1\%$ ;  $p < 0,05$ ).

Also, we obtained high frequency of manifestations of prenatal hypoxemia of a fetus cardiocardiography in pregnant mothers with Giardiasis, independently of the clinic form of infection, compared with control group ( $18,2 \pm 1,8$ ;  $19,1 \pm 2,1$ ;  $6,5 \pm 1,1\%$ ). The prenatal hypoxemia can lead to meconium excretion to liquor amnii. We founded it in group with asymptomatic ( $36,4 \pm 2,3\%$ ;  $p < 0,05$ ) and clinic Giardiasis

озом по сравнению с женщинами контрольной группы, не зависящее от клинической формы инфекции ( $18,2 \pm 1,8$ ;  $19,1 \pm 2,1$ ;  $6,5 \pm 1,1$ ). Внутриутробная гипоксия плода может приводить к выделению мекония в околоплодные воды, что у женщин с лямблионосительством ( $36,4 \pm 2,3\%$ ;  $p < 0,05$ ) и с манифестными формами лямблиоза ( $33,3 \pm 2,4\%$ ;  $p < 0,05$ ) встречалось в 3,5 раза чаще, чем у женщин контрольной группы ( $9,7 \pm 1,8\%$ ). Полученные результаты дают основание рассматривать как манифестную форму, так и бессимптомные и субклинические формы лямблиоза в качестве фактора риска развития алергизации беременных, внутриутробной сенсибилизации плода, а также в качестве фактора, повышающего риск акушерской и перинатальной патологии.

### Ключевые слова

Аллергическая симптоматика у беременных, лямблионосительство, бессимптомная, субклиническая, манифестная формы лямблиоза, факторы риска акушерской и перинатальной патологии.

Лямблиоз – инфекция, возбудителем которой служат простейшие *Lambliа duodenalis* – распространен во всех регионах мира, во всех слоях населения и в любых возрастных группах. Так, в США лямблиями инвазированы 1-10% населения, в Европейских странах – 5,2-8% [1, 2]. По данным ВОЗ (2002), в мире ежегодно заражается лямблиозом около 200 млн. человек, из них только у 500 тыс. (25%) заболевание проявляется в манифестной форме. Несмотря на то, что по данным Федерального центра гигиены и эпидемиологии, число заболевших лямблиозом в РФ в последние годы имеет тенденцию к снижению, тем не менее, показатели заболеваемости остаются по-прежнему высокими: 2004 г. – 87,5, 2006 г. – 84,1, 2008 г. – 69,2 на 100 тыс. населения [3]. При этом лямблиозная инвазия может протекать в бессимптомной форме в 25-28% случаев, в субклинической – в 49% и в манифестной – в 13-43% [1]. Согласно современным представлениям, бессимптомные и субклинические формы течения заболевания, объединенные термином «лямблионосительство», составляют около 75% в структуре лямблиоза.

Одним из основных механизмов развития патологических изменений при протозойных инфекциях является сенсибилизация, возникающая в организме больного в процессе взаимодействия хозяина и паразита. Секреторно-экскреторные продукты метаболизма и распада паразитов, представляющие собой соматический паразитарный антигенный комплекс, вызывают аллергические и иммунологические реак-

ции ( $33,3 \pm 2,4\%$ ;  $p < 0,05$ ) more frequent compared with control group ( $9,7 \pm 1,8\%$ ).

the obtained data allow to conclude that both the clinical and the asymptomatic and subclinical forms of Giardiasis is the risk factors of mothers' allergization, of a fetal sensibilization and obstetric and perinatal pathology.

### Key words

Allergic symptomatology in pregnant women, carrier state, asymptomatic or subclinical and clinical forms of a Giardiasis, the risk factors of mothers' of an obstetric and perinatal pathology.

ции. В исследованиях, посвященных изучению влияния лямблиоза, показано, что до 70% инвазированных лямблиями имеют признаки аллергии и высокий уровень пищевой сенсибилизации [4]. Каримовой Р.Н. (1987) при обследовании больных аллергическими дерматозами у 22,5% из них были обнаружены лямблии [5]. Alvarez Guevara и соавт. (1994), вводя пациентам аллерген, извлеченный из сывороток больных лямблиозом, наблюдали развитие кожных аллергических реакций [6]. У 62,9% больных детско-подросткового возраста, страдающих атопическим дерматитом и нейродермитом, по данным М.Ю. Денисова (1999), обнаруживается лямблиоз.

Патогенез и клиническая картина при манифестных формах лямблиоза изучены достаточно подробно. Данных о сущности и аллергических проявлениях при бессимптомных формах лямблиозной инвазии до сих пор не достаточно. М.С. Di Prisco и соавт. (1998) было показано, что уровень IgE и частота положительных кожных тестов с распространенными аллергенами высоки, как у больных манифестным лямблиозом, так и у пациентов без явной симптоматики [4].

Отсутствие симптомов заболевания при наличии морфологических изменений в организме при различной инфекционной патологии объясняется формированием компенсаторных механизмов, с одной стороны. С другой стороны, выраженность клинической манифестации зависит от инвазионной дозы и агрессивности

инвазионного агента. Сегодня доказано, что клинические проявления при лямблиозе зависят от генотипа *Giardia duodenalis*. По статистике у людей лямблии группы А вызывают диарею в 15-25 раз чаще, чем группы В, ассоциация генотипов А и В выявляется у 10,3% пациентов [7]. При этом остается не ясным, возможно ли полное отсутствие симптоматики в течение всего периода персистенции лямблий той или иной генотипической группы в организме человека или заражение всегда начинается с эпизода острой диареи, который просто упускается из виду.

Число публикаций, касающихся изучения лямблиоза у беременных женщин, крайне ограничено, однако в имеющихся работах показано, что лямблиоз встречается у 10-25% женщин, обследованных в период беременности [8, 9]. Наряду с другими паразитарными заболеваниями (амебиаз, висцеральный лейшманиоз, аскаридоз и др.) лямблиоз, как правило, сопровождается ухудшением общего состояния беременных, похуданием и, нередко, снижением фертильности [10]. Инфекция матери играет важную роль в генезе различных патологических процессов при беременности, оказывает негативное влияние на исход беременности и состояние здоровья новорожденного. Следствием нарушенного равновесия между инфекционным агентом и защитными механизмами организма матери, может быть, угнетение или активация иммунных реакций. Изменение иммунного статуса приводит, в свою очередь, к активации инфекции [11]. По данным ряда авторов, у беременных женщин с лямблиозом наблюдаются признаки интоксикации, сходные с симптомами токсикоза беременных, синдром раздраженного кишечника, боли в эпигастрии, неустойчивый стул, гиповитаминоз и астеновегетативные реакции [8, 12].

В современной литературе имеются также немногочисленные данные, демонстрирующие негативное влияние лямблиоза матери не только на ее здоровье, но и на здоровье будущего ребенка. Так, по данным Гасановой Т.А. (2006), у детей, рожденных женщинами, страдающими лямблиозом, в 1,6 раз чаще встречается перинатальная патология [13]. Rodriguez-Garcia R и соавт. (2002) установили, что у инвазированных лямблиозом матерей возрастает риск рождения детей с меньшим весом [9]. P.G. Lunn и соавт. (1999) у 95% младенцев с отставанием прибавки в весе в возрасте от 2 до 8 месяцев выявили положительный титр антител к лямблиям

[14]. Показано также, что дети, рожденные женщинами, страдавшими лямблиозом в период беременности, имеют более высокую заболеваемость с первых дней жизни [15].

Высокая распространенность лямблиоза среди населения, значительный процент бессимптомных и субклинических форм заболевания, а также тот факт, что в имеющихся немногочисленных работах рассматривается роль лишь манифестной формы лямблиоза в возникновении аллергической, акушерской и перинатальной патологии у беременных женщин – все это послужило отправной точкой для изучения аллергических и иммунологических показателей и особенностей течения беременности у женщин с лямблионосительством.

### Материалы и методы

В изучаемую группу вошли 134 беременные женщины, наблюдение которых осуществлялось на базе родильного дома №17 и женской консультации №39 г. Санкт-Петербурга. Все женщины были разделены на три группы: 1 группа – основная (28 беременных с лямблионосительством – бессимптомная и субклиническая формы), 2 группа – сравнения (25 беременных с манифестными формами лямблиоза), 3 группа – контрольная (81 беременная без лямблиозной инвазии, без аскаридоза, энтеробиоза и токсокароза). В зависимости от срока включения беременных в исследование показатели оценивались в I триместре у всех женщин, во II триместре – у 24, 24 и 71, а в III триместре – у 22, 21 и 62 женщин основной группы, группы сравнения и контрольной группы, соответственно.

Оценка аллергического статуса женщин базировалась на совокупности клинических показателей, лабораторных данных и результатов иммуноферментного анализа (ИФА). В клинические данные входило изучение аллергологического анамнеза и выявление аллергических проявлений со стороны кожных покровов и дыхательной системы женщин до и во время беременности. С целью выявления признаков аллергизации организма женщин проводилось исследование сыворотки крови методом ИФА: – определение уровня общего иммуноглобулина Е с помощью набора реагентов IgE общий – ИФА – БЕСТ («Вектор-Бест», Новосибирск); – определение уровня специфических иммуноглобулинов Е к смеси бытовых аллергенов (*Dermatophagoides pteronyssinus* + *Dermatophagoides farinae* + эпителий кошки и

собаки) с использованием набора реагентов C.A.R.L.A. System («Radim» Италия).

В сыворотке крови 20, 17 и 57 женщин основной, сравнения и контрольной групп определяли содержание ряда цитокинов (ИЛ2, ИЛ4, ИЛ5, ИЛ10, ИФН- $\gamma$ , ФНО- $\alpha$ ) методом BD™ Cytometric Bead Array с использованием набора Human Th1/Th2 Cytokine Kit при помощи цитофлуориметра FACScan.

С целью максимально полного выявления неспецифических симптомов и жалоб, свидетельствующих о наличии персистирующей инвазии и о наличии в анамнезе аллергических проявлений, проводилось анкетирование с использованием специально разработанной анкеты, и собирался подробный анамнез.

Паразитологическое обследование беременных женщин с целью выявления лямблиозной инвазии проводилось рутинными копрологическими методами (макроскопия и микрокопроовоскопия), а также методом ИФА определялся уровень суммарных иммуноглобулинов классов А, М и G к антигенам лямблий с использованием тест-системы «Лямблия-АТ-стрип» («Вектор-Бест», Новосибирск). При оценке результатов исследования тонкого мазка фекалий с окраской по Люголю учитывалось то, что не всегда отсутствие цист или трофозоитов лямблий в мазке соответствует отсутствию лямблий в организме пациента. В период обострения аллергических состояний, цисты у больных лямблиозом выделяются значительно реже, поэтому лямблиоз нельзя с уверенностью исключить даже при нескольких отрицательных результатах исследования испражнений [16]. Учитывался также способ сбора фекалий, так как сбор материала в формалин-эфирный консервант повышает сохранность цист к моменту исследования.

При проведении специфической серологической диагностики лямблиоза методом ИФА учитывалась возможная ошибка иммуноферментного анализа, которая составляет 10-15%. Отрицательным считался результат, когда значение оптической плотности (ОП) исследуемой сыворотки в разведении 1:100, измеряемое в единицах ОП сыворотки (ЕОП) было менее 90% от диагностического значения, равного 0,3 ЕОПд. Значения показателя в диапазоне 90-115%ЕОПд, расценивались как пограничные. Положительным считался результат при ОП сыворотки более 115% ЕОПд.

Таким образом, паразитологический диагноз базировался на совокупности данных

анамнеза, анкетирования, оценке клинической симптоматики и результатах паразитологического скрининга.

У всех женщин подробно выяснялся акушерский анамнез. В течение настоящей беременности оценивались: частота симптомов токсикоза (тошнота, рвота, гиперсаливация), частота угрозы прерывания, наличие отеков, уровень артериального давления, частота анемии, содержание протеинов в крови и в моче. При ультразвуковом исследовании оценивалось состояние плаценты, количество околоплодных вод, признаки угрозы прерывания, биометрический профиль плода. Для оценки особенностей перинатальных исходов сравнивали баллы по шкале Апгар, антропометрические показатели новорожденных, частоту задержки внутриутробного развития. Определение функционального состояния плода с оценкой риска развития гипоксии проводилось методом кардиотокографии (КТГ). В родах оценивали также состояние плаценты и частоту наличия мекония в околоплодных водах.

Сравниваемые группы были однородными по возрастным, антропометрическим, социально-бытовым, профессиональным показателям, и сравнение показателей в группах было правомочным. Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакетов статистических программ, реализованных в Microsoft®Office Excel 2003 и Statistica-6,0. Изменения показателей анализировались с помощью парного t-критерия Стьюдента для связанных выборок. Достоверность различий определяли доверительным интервалом более 95%.

### **Результаты и обсуждение исследования**

Среди женщин изучаемых групп был проведен аллергологический скрининг, в результате которого были получены сведения о таких проявлениях, как повторяющиеся кожный зуд, дерматиты с зудящими высыпаниями, а также уточнены установленные ранее диагнозы атопического дерматита, нейродермита, экземы. Наличие аллергии в анамнезе женщин с лямблионосительством было выявлено в 32,1 $\pm$ 1,7% случаев, а при манифестном лямблиозе – у 45,8 $\pm$ 1,8% женщин, что в 1,3 и 1,9 раз чаще, чем у неинвазированных женщин (24,7 $\pm$ 0,9%).

Детальное изучение аллергических проявлений во время настоящей беременности показало, что кожные проявления аллергии встречались у лямблионосительниц в 14,3 $\pm$ 1,8% случаев, т.е. почти в 2 раза чаще, чем у неинвазированных.

ванных беременных ( $7,4 \pm 1,0\%$ ;  $p < 0,05$ ) и сходной частотой с группой женщин с манифестным лямблиозом ( $20,0 \pm 1,9\%$ ). Со стороны дыхательной системы учитывались такие респираторные проявления аллергизации, как рецидивирующий сухой кашель, затяжные риниты с прозрачным отделяемым, сезонный ринит, повторяющиеся приступы чихания и диагностированные ранее аллергический ринит, астматический бронхит и бронхиальная астма. Статистически значимых отличий по респираторным проявлениям выявлено не было.

Учитывая роль гипериммунглобулинемии E у матери в период беременности в возможном формировании внутриутробной сенсибилизации плода и врожденной атопии у новорожденного, у женщин сравниваемых групп определяли уровень общего IgE в сыворотке крови. Средние значения сывороточного содержания общего иммуноглобулина E максимально высокими были у женщин с бессимптомным лямблиозом ( $90,57 \pm 21,8$  МЕ/мл), при манифестной форме – уровень был сходным ( $86,36 \pm 21,5$  МЕ/мл), а минимальные значения наблюдались в контрольной группе ( $49,95 \pm 7,9$  МЕ/мл). Число женщин с уровнем IgE, превышающем 100 МЕ/мл, среди лямблионосительниц составило  $39,3 \pm 1,7\%$ , что статистически значимо превышало число таковых в контрольной группе ( $16,0 \pm 1,0\%$ ;  $p < 0,05$ ) и было сравнимо с аналогичным показателем в группе женщин с манифестным лямблиозом ( $36 \pm 1,8\%$ ). В сравниваемых группах определялся также уровень специфических IgE к миксту эпидермально-бытовых аллергенов, однако значимых различий выявлено не было.

Стратегии выживания паразитов приводят к сдвигу соотношения Th1/Th2 клеток иммунной системы хозяина в направлении Th2 фенотипа. Учитывая отсутствие данных о цитокиновом балансе у беременных с лямблиозом и с лямблионосительством, была предпринята попытка прояснить, каково соотношение основных цитокинов у женщин исследуемых групп. Уровень средних значений проаллергических интерлейкинов ИЛ4, ИЛ5 в группе сравнения был максимальным, однако и в основной группе он превышал значения контрольной группы (таблица 1). Содержание ИЛ10 при субклинических формах лямблиоза было выше, чем при манифестных и в обоих случаях имелись отличия от аналогичного показателя в контроле.

Уровень средних значений интерферона гамма (ИФН- $\gamma$ ) был высоким в обеих группах инвазированных беременных. Содержание фактора некроза опухолей альфа (ФНО- $\alpha$ ), обладающего цитотоксическим действием, иммуномодулирующим и провоспалительным эффектом, у женщин лямблионосительниц было наименьшим. По уровню ИЛ2 различий не выявлено.

При изучении особенностей течения беременности, было установлено, что такие проявления раннего токсикоза, как тошнота и рвота, в основной группе и в группе сравнения наблюдались со сходной частотой, которая в обеих группах была выше, чем в контрольной группе. Аналогичное соотношение сохранялось в течение всей беременности (рис. 1).

Еще одним проявлением токсикоза являются дерматозы беременных. Наиболее частая форма дерматоза – зуд беременных – у женщин

**Таблица 1. Сывороточный уровень цитокинов у беременных сравниваемых групп (МЕ/мл)**

Цитокины \ Группа	Лямблионосители	Лямблиоз	Контроль	p
	1	2	3	
ИЛ4	$1,58 \pm 0,2$	$2,13 \pm 0,5$	$1,08 \pm 0,1$	$p_{13} < 0,01$ $p_{23} < 0,05$
ИЛ5	$1,09 \pm 0,1$	$1,80 \pm 0,4$	$0,63 \pm 0,1$	$p_{13} < 0,01$ $p_{23} < 0,001$
ИЛ10	$2,12 \pm 0,3$	$1,54 \pm 0,3$	$1,11 \pm 0,1$	$p_{13} < 0,05$ $p_{23} < 0,1$
ИФН- $\gamma$	$21,48 \pm 6,0$	$19,55 \pm 6,1$	$9,19 \pm 1,2$	$p_{13} < 0,05$ $p_{23} < 0,05$
ИЛ2	$1,14 \pm 0,2$	$1,11 \pm 0,2$	$1,12 \pm 0,2$	-
ФНО- $\alpha$	$0,86 \pm 0,1$	$2,45 \pm 0,8$	$1,31 \pm 0,2$	$p_{12} < 0,05$ $p_{13} < 0,1$

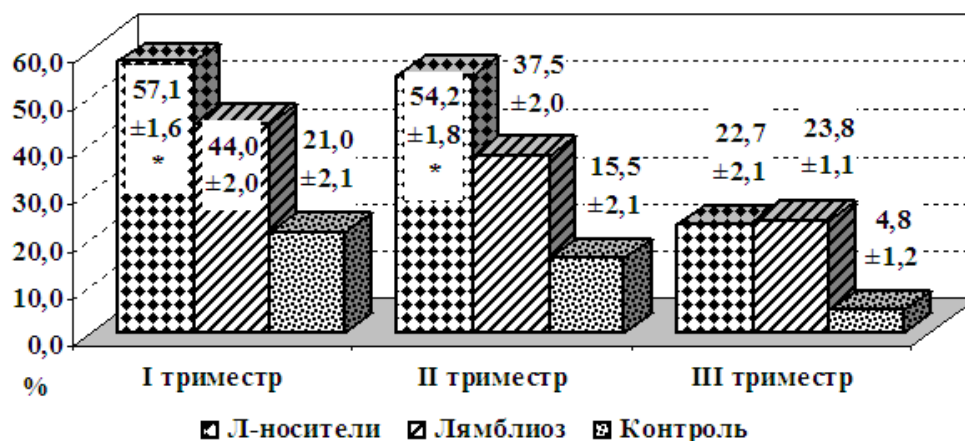
с лямблиозом встречался в 4-5 раз чаще, чем у неинвазированных (основная группа –  $21,4 \pm 1,8\%$ ; группа сравнения –  $24,0 \pm 1,9\%$ ; контрольная группа –  $4,9 \pm 1,1\%$ ;  $p < 0,05$ ).

Частота отеков была сходной у лямблионосительниц, у беременных с манифестным лямблиозом и у женщин контрольной группы: отеки I степени ( $35,7 \pm 1,7\%$ ,  $32,0 \pm 1,9\%$ ,  $33,3 \pm 0,8\%$ ) и II степени ( $10,7 \pm 1,9\%$ ,  $8,0 \pm 2,0\%$ ,  $12,3 \pm 1,0\%$ ). Отеки III степени в изучаемых группах не встречались.

Согласно данным акушерского анамнеза, у лямблионосительниц предыдущие беременности заканчивались выкидышем чаще, чем у бере-

менных с манифестными формами лямблиоза ( $25,0 \pm 1,4\%$  и  $16,0 \pm 1,5\%$ ) и чем у женщин контрольной группы ( $7,4 \pm 1,0\%$ ;  $p < 0,01$ ). Во время изучаемой беременности наличие лямблионосительства сопровождалось угрозой самопроизвольного выкидыша на ранних сроках и угрозой преждевременных родов в 1,5 раза чаще, а наличие манифестных форм лямблиоза – в 2,5 раза чаще, чем у неинвазированных лямблиями женщин (таблица 2).

Кроме того, в группе женщин с манифестными формами лямблиоза наблюдалась высокая частота преждевременных родов ( $28,6 \pm 1,4\%$ ;  $p < 0,05$ ), тогда как при лямблионосительстве и в



Прим.: \* -  $p < 0,05$  при сравнении групп лямблионосительниц и больных лямблиозом с контрольной группой.

Рис. 1. Частота тошноты и рвоты у беременных в I, II и III триместрах.

Таблица 2. Частота нарушений течения беременности в исследуемых группах женщин

Группа	Показатель	Угроза самопроизвольного выкидыша (1 трим.)		Угроза самопроизвольного выкидыша (2 трим.)		Угроза преждевременных родов (28-37 нед.)	
		N	M±m %	N	M±m %	N	M±m %
Лямблионосители		28	28,6±1,8	24	12,5±2,0	22	18,2±2,1
Лямблиоз		25	52,0±1,8*	24	45,8±1,8*	21	47,6±2,0*
Неинвазированные		81	23,5±0,9	71	18,3±1,0	62	16,1±1,1

Прим.: M±m – среднее значение и стандартное отклонение среднего в %; N – общее число обследованных по данному показателю; \* -  $p < 0,05$  в сравнении с неинвазированными

контрольной группе этот показатель, несмотря на имевшуюся угрозу, был сходным ( $9,1 \pm 1,2\%$  и  $6,5 \pm 1,8\%$ ).

При рассмотрении частоты перинатальной патологии у новорожденных в сравниваемых группах, отмечались различия оценок по шкале Апгар. Оценка 7 баллов и ниже на первой минуте встречалась в основной группе в  $27,3 \pm 1,9\%$  случаев, в группе сравнения –  $38,1 \pm 1,9\%$  ( $p < 0,05$ ) и в контрольной группе –  $12,9 \pm 1,1\%$ .

Как один из параметров оценки анатомо-физиологического состояния новорожденных рассматривалась частота признаков задержки внутриутробного развития плода (ЗВРП), выявляемых в ходе ультразвукового обследования беременных. Несоответствие сроку беременности фактических и ожидаемых фетометрических параметров позволяло подтвердить или исключить ЗВРП. В III триместре ультразвуковые признаки ЗВРП при манифестном лямблиозе наблюдались в  $16,7 \pm 2,0\%$ , при лямблионосительстве – в  $12,5 \pm 2,0\%$ , в контрольной группе – в  $5,6 \pm 1,1\%$  случаев (рис. 2А). При оценке частоты признаков внутриутробной гипоксии плода при проведении КТГ исследования в родах было выявлено их преобладание у беременных с лямблиозом по сравнению с женщинами контрольной группы, не зависящее от клинической формы инфекции

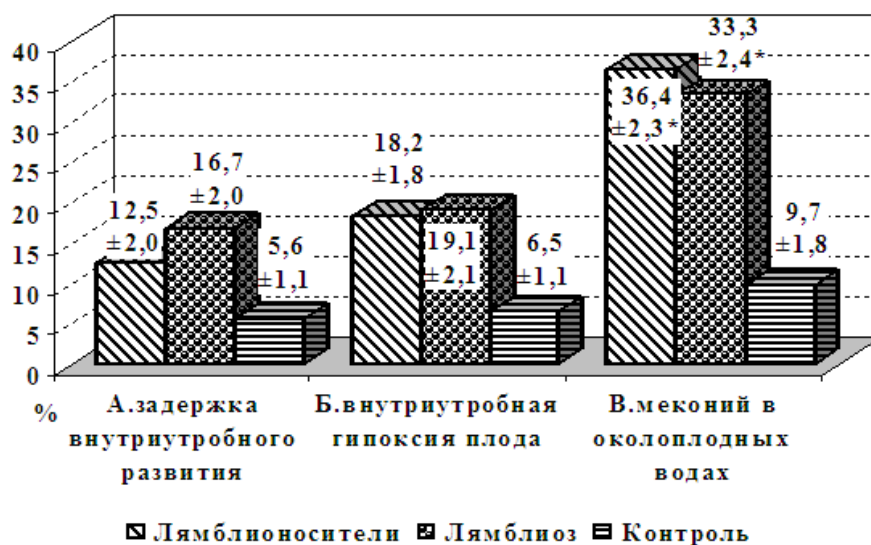
(рис. 2Б). Внутриутробная гипоксия плода может приводить к выделению мекония в околоплодные воды, что у женщин с лямблионосительством ( $36,4 \pm 2,3\%$ ;  $p < 0,05$ ) и с манифестными формами лямблиоза ( $33,3 \pm 2,4\%$ ;  $p < 0,05$ ) встречалось в 3,5 раза чаще, чем у женщин контрольной группы ( $9,7 \pm 1,8\%$ ), (рис. 2В).

При последующей гистоморфологической оценке последа признаки внутриутробной гипоксии (дистрофические нарушения базальной и хориальной пластин) выявлялись у  $40,9 \pm 1,7\%$  в основной группе, в группе сравнения – у  $38,1 \pm 1,8\%$  и в контрольной – в  $25,8 \pm 0,9\%$  случаев.

Признаки риска антенатального инфицирования плода, оцениваемые по сумме воспалительных изменений плаценты и сосудов пуповины (хориодецидуит, хориоамнионит, плацентит, виллизит, флебит, фуникулит), выявлялись у  $31,8 \pm 1,7\%$ ,  $19,5 \pm 1,9\%$  и  $21,0 \pm 0,9\%$ , соответственно.

### Обсуждение полученных результатов

При лямблиозе сам паразит и продукты его метаболизма являются аллергенами для хозяина, провоцирующими нарастание чувствительности к проникающим в организм распространенным аллергенам, что усиливает гиперактивацию иммунной системы. Реакция организма на развитие паразитарной сенсibilизации прояв-



Прим.: \* –  $p < 0,05$  при сравнении с контрольной группой

Рис. 2. Частота (%) проявлений перинатальной патологии в основной группе, в группе сравнения и в контрольной группе.



ляется развитием преимущественно кожных и реже респираторных аллергических симптомов. Аллергические проявления описаны и при лямблионосительстве. В частности, в работе М.С. Di Prisco и соавт. (1998) было показано, что уровень IgE и частота положительных кожных тестов с распространенными аллергенами высоки, как у больных лямблиозом, так и у пациентов без явной симптоматики, хотя у первых эти показатели выше, чем у последних [4]. Однако работ, посвященных влиянию лямблионосительства на аллерго-иммунологический статус беременных женщин, нами найдено не было.

Результаты нашей работы свидетельствуют о том, что лямблиоз и лямблионосительство в период беременности сопровождается повышенной аллергизацией и развитием сенсibilизации в материнском организме, что приводит к, связанным с антипаразитарным ответом, изменениям в иммунной системе матери. У беременных женщин с манифестной, субклинической и бессимптомными формами лямблиоза в сравнении с женщинами контрольной группы были отмечены более высокая частота кожных аллергических симптомов, и чаще встречался повышенный уровень общего IgE. Полученные результаты позволяют предположить, что многие женщины основной группы и группы сравнения имели хроническую инвазию, негативное действие которой проявлялось ранее в ходе предыдущих беременностей. Эмбриотоксическое, аллергизирующее и иммунопатологическое влияние манифестного лямблиоза, приводило к нарушению процессов плацентации и к прерыванию беременности. Затем лямблиозная инвазия принимала хроническое субклиническое течение, и в период наблюдаемой беременности угроза прерывания на ранних сроках, угроза преждевременных родов и собственно преждевременные роды в 2,5 раза чаще отмечались у женщин с манифестными формами лямблиоза, а различия между группой лямблионосительниц и неинвазированными беременными были не столь существенны. Полученные данные позволяют рассматривать лямблиоз как фактор, негативно влияющий на фертильность, а манифестную форму инфекции – как фактор риска угрозы нарушения вынашивания.

Определение сывороточного уровня основных цитокинов, характеризующих активность клеточного и гуморального иммунитета, позволило показать, что стимуляция обеих звеньев наблюдается как при манифестном лямблиозе, так и при лямблионосительстве. Избыточная

активация Th2 звена иммунной системы и увеличение выработки Th2-ассоциированных цитокинов в данном случае не может рассматриваться как положительный с точки зрения сохранения беременности фактор. Иммунологическая перестройка в женском организме, происходящая в период беременности, а также изменение функциональной активности защитных барьеров на фоне инвазии лямблиями в совокупности повышают риск развития осложнений, как со стороны матери, так и со стороны плода за счет фето-плацентарной дисфункции инфекционной и иммунной природы.

Важным акушерским показателем благополучия служит нормальное вынашивание беременности. Литературные данные о связи лямблиоза и вынашивания беременности крайне малочисленны. Нисвандером К. (1999) показано, что наличие в организме женщины лямблий приводит к нарушению фертильности [10]. Это подтверждается полученными нами данными: в спектре исходов предыдущих беременностей в группах с лямблионосительством и с манифестным лямблиозом выкидыши отмечались чаще, чем в контрольной группе. В основе данного факта, вероятнее всего, лежат иммунопатологические сдвиги, которыми сопровождается хронический лямблиоз. Иммунологические аспекты влияния инфекционных факторов на механизмы угрозы прерывания беременности в настоящее время изучены достаточно полно. Как и при любой хронической инфекции, при хроническом лямблиозе наблюдается гиперактивация иммунной системы и, как следствие, возрастает риск развития системной эндотелиальной дисфункции и таких нарушений, как фето-плацентарная недостаточность и невынашивание беременности [11].

Одним из важных показателей благополучного течения беременности считается состояние здоровья женщины в первые месяцы. Развитие таких симптомов как тошнота, рвота, отеки, дерматоз служит проявлением с одной стороны, адаптации и перестройки женского организма на начальных этапах беременности. С другой стороны, устойчивость этих симптомов может свидетельствовать о неблагоприятном течении беременности. Представленные в литературе данные о появлении у женщин с лямблиозом признаков интоксикации, сходных с ранним токсикозом, о жалобах на метеоризм и эпигастральные боли, о наличии у 23-28% стойкой рвоты на ранних сроках беременности касаются манифестных форм лямблиоза [15].



Наличие в организме женщины лямблий приводит к интоксикации продуктами их обмена и жизнедеятельности, что ложится во время беременности избыточной нагрузкой на детоксикационные системы [17]. Хронический лямблиоз нередко ведет к дискинезии желчевыводительных путей и к воспалительным изменениям в гастродуоденальной системе, что сопровождается накоплением в крови и в тканях белковых продуктов, а клинически проявляется более частым появлением гастроэнтерологических жалоб. Как показало проведенное исследование, увеличение частоты жалоб на тошноту и рвоту наблюдается при любых формах лямблиоза. Кроме того, так же, как и при манифестных формах лямблиоза, у беременных с субклиническим или бессимптомным течением лямблиозной инвазии возрастает частота зудящих дерматозов. Полученные данные о характере влияния лямблиоза на течение первой половины беременности позволяют рассматривать инвазирование лямблиями, независимо от клинической формы инвазии, в качестве фактора риска развития акушерской патологии на ранних сроках.

В ряде работ имеются данные, демонстрирующие, что продукты жизнедеятельности паразитов, циркулирующие в крови матери, могут провоцировать фето-плацентарную дисфункцию, вызывать формирование патологического метаболизма, появление хронической гипоксии и приводить к задержке внутриутробного

развития плода [18]. При этом в доступной литературе не было найдено данных о влиянии различных клинических форм лямблиоза на частоту возникновения внутриутробной гипоксии плода. В представленной работе показано, что частота признаков внутриутробной гипоксии и признаков задержки внутриутробного развития плода как при манифестном лямблиозе, так и при лямблионосительстве в 3 раза превышала частоту аналогичных показателей у неинвазированных беременных, что позволяет рассматривать лямблиоз в качестве фактора риска перинатальной патологии.

### Заключение

Таким образом, проведенное исследование позволило установить, что как манифестный лямблиоз, так и лямблионосительство, включающее в себя субклинические и бессимптомные формы инфекции, усиливают сенсибилизацию и сопровождаются ростом частоты аллергических симптомов у беременных женщин. Выявленные изменения в иммунной системе, связанные с антипаразитарным ответом, могут оказывать существенное влияние не только на вынашиваемость и течение беременности, но и на формирование иммунной системы плода и приводить к рождению потомства с готовностью к аллергии с первых дней жизни. Полученные результаты дают основание утверждать, что лямблиоз у беременной женщины является фактором акушерского и перинатального риска, независимо от клинической формы инфекции.

### Литература

1. Лобзин Ю.В., Козлова С.С., Ускова А.Н. Руководство по инфекционным болезням с атласом инфекционной патологии. СПб: Феникс; 2001.
2. Pickering L.K. et al. Report of the Committee on Infectious Diseases. 28th ed. Elk Grove Village, American Academy of Pediatrics. Red Book. 2009; 303-305.
3. Паразитарные заболевания на территории РФ: Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях (форма 2) // Федеральный центр гигиены и эпидемиологии. URL: <http://rospotrebnadzor.ru/documents/doclad>.
4. Di Prisco MC, Hagel I, Lynch NR, Jimenez JC, Rojas R, Gil M [et al.] Association between giardiasis and allergy. Ann Allergy Asthma Immunol. 1998; 81 (3):261-265.
5. Каримова Р.Н. Клинико-иммунологические параллели при лямблиозе желчевыводящих путей и кишечника: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Москва; 1987.
6. Alvarez Guevara T., Alfonso Fernández L.A., Gymeze Echevarra A.H. Giardia lamblia extract (giardine): its immunologic mechanism. Allergol Immunopathol (Madr). 1994; Jul-Aug. 22 (4):155-160.
7. Sahagún J, Clavel A, Goci P, Seral C, Llorente MT, Castillo FJ, [et al.]. Correlation between the presence of symptoms and the *Giardia duodenalis* genotype. Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. 2008; 27: 81-83.
8. Азамова З.Ш., Куропатенко М.В., Сельков С.А., Селютин А.В. [и др.] Клинико-иммунологические особенности течения беременности на фоне распространенных нематодозов и лямблиоза. Журнал акушерства и женских болезней. 2007; Том LVI, 3: 113-122.
9. Rodriguez-Garcia R, Rodriguez-Guzman LM, Sanchez-Maldonado MI, Gomez-Delgado A, Rivera-Cedillo R Prevalence and risk factors associated with intestinal parasitoses in pregnant women and their relation to the infant's birth weight. Ginecol. Obstet. Mex. 2002; Jul. 70: 338-343.
10. Нисвандер К., Эван А. Акушерство: справочник Калифорнийского университета под ред. К. Нисвандер. М.: «Практика»; 1999.

11. Сухих Г.Т., Ванько Л.В. Иммунология беременности. М.: Издательство РАМН; 2003.
12. Lascrain-Ledesma R, Mora-Jaen ME, Acosta-Altamirano G, Santos-Preciado JJ. The prevalence of antibodies against Giardia lamblia in umbilical cord serum and in maternal peripheral blood. Bol Med Hosp Infant Mex. 1993; Jan. 50 (1): 27-31.
13. Гасанова Т.А. Микробиоценозы при воспалительных заболеваниях репродуктивных органов женщин и перинатальной патологии: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. Саратов; 2006.
14. Lunn PG, Erinoso HO, Northrop-Clewes CA, Boyce SA. Giardia intestinalis is unlikely to be a major cause of the poor growth of rural Gambian infants. J Nutr. 1999; Apr. 129 (4): 872-877.
15. Bialek R, Knobloch J. Parasitic infections in pregnancy and congenital protozoan infections. Part I.: Protozoan infections [Article in German]. Z. Geburtshilfe Neonatol. 1999; Mar-Apr. 203(2): 55-62.
16. Бандурина Т.Ю., Самарина В.Н. Лямблиоз у детей: уч. Пособие. СПб.: СПбМАПО; 2000.
17. Егорова Е.В. Паразитарные инвазии и их роль в развитии заболеваний женских половых органов. Грибковые и некоторые паразитарные заболевания женских половых органов. М.: Медицина; 1988.
18. Матвиенко Н.А. Система мать – плацента – плод при высоком риске внутриутробного инфицирования: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М.; 2000.

*Сведения об авторах:*

Азамова Заррина Шухратовна – к.м.н., н.с. отдела экологической физиологии НИИЭМ СЗО РАМН  
drzarobg@yandex.ru  
раб.8-812-234-09-25  
факс 8-812-234-37-47  
Куропатенко Мария Валентиновна – доцент, к.м.н., с.н.с. отдела экологической физиологии НИИЭМ СЗО РАМН  
MVK1931@list.ru  
моб.8-921-423-10-34  
моб.8-911-023-01-09  
раб.8-812-234-09-25  
факс 8-812-234-37-47  
НИИЭМ СЗО РАМН, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д.12

Поступила 12.10.2010 г.