

СОСТОЯНИЕ АНТИМИКРОБНОГО ИММУНИТЕТА У БОЛЬНЫХ КОМБИНИРОВАННЫМИ ФОРМАМИ ЭНДОМЕТРИОЗА

Попов Н.Н., Овчаренко А.С., Романова Е.А., Волков Т.А.

Харьковский национальный университет им.В.Н.Каразина
Институт микробиологии и иммунологии им. И.И.Мечникова АМН Украины
Житомирская областная больница

Введение

Эндометриоз является одной из ведущих проблем современной гинекологии и встречается у 15-20% женщин репродуктивного возраста. Среди пациенток гинекологических клиник, подвергнутых лапароскопии, частота этого заболевания достигает 50%. Установлено, что 30-40% больных эндометриозом страдают бесплодием и 30% не вынашивают беременность. Все это свидетельствует о том, что эндометриоз является не только медицинской, но и важной социальной проблемой.

Изучение патогенеза эндометриоза показало, что в его появлении и развитии иммунные механизмы играют существенную роль. В наших предыдущих исследованиях установлено, что заболевание протекает на фоне депрессии общего и местного иммунитета. У преобладающего числа больных комбинированными формами эндометриоза наблюдается полиорганный соматическая патология, гиперчувствительность к медикаментам, пищевым, бытовым, пыльцевым аллергенам, часто сочетающаяся с очагами локальной инфекции – хроническим тонзиллитом, гайморитом, пиелонефритом, циститом, уретритом, вульвовагинитом и др.

Учитывая, что местная иммуновоспалительная реакция и изменения в общей иммунореактивности организма могут возникать под влиянием вирусной и микробной инфекции, а также служить причиной расстройств иммунорегуляции и снижения надзорной функции иммунной системы, что в свою очередь может способствовать возникновению и распространению эндометриозных гетеротопий, **целью** настоящих исследований явилось изучение микробиоценоза гениталий и напряженности антимикробного иммунитета.

Материалы и методы

Под наблюдением находилось 86 больных комбинированными формами генитального эндометриоза (эндометриоз матки в сочетании с эндометриозом яичников или ретроцервикальным эндометриозом). Возраст женщин составлял 29-57 лет. Диагноз верифицирован лапароскопически и гистологически. Контрольную группу составили 30 практически здоровых женщин той же возрастной группы. Микробиологические исследования отделяемого влагалища проводили по общепринятой технологии: посев на твердые и жидкие питательные среды с последующим выделением изолятов и их микроскопической, биохимической и серологической идентификацией. Идентификацию изолятов проводили в соответствии с положениями Приказа МЗ СССР № 535 [1] и согласно типсономических тестов определителя бактерий Берджи [2, 3]. Используемые методы исследований описаны в работах [1, 4 - 6].

В выявлении инфекций урогенитальной сферы также использовали полимеразную цепную реакцию (ПЦР) и ИФА. Состояние общего антимикробного иммунитета оценивали по титру антител к *Staphylococcus aureus* и *Streptococcus faecium*, аффинности антител и степени их гликозилирования.

Для определения антител к стафилококку использовали пептидогликан (ПГ) *S. aureus*, полученный по методу Peterson [7] и два гаптена –тетрасахарид, состоящий из N-

ацетилглюкозамина и N-ацетил-мурамовой кислоты (ГМГМ) и N-ацетилглюкозаминилмурамилдипептид (ГМДП). Эти гаптены являются антигенными детерминантами ПГ. Конъюгаты бычьего сывороточного альбумина с ГМГМ и ГМДП готовили по методу Рап [8]. Для определения антител к *Streptococcus faecium* использовали белковый соматический антиген (САГ), полученный по методу Падюкова [9]. Титры IgG-антител к бактериальным антигенам определяли с помощью ИФА, используя 96-луночные планшеты, сенсibilизированные ГМДП-БСА, ГМГМ-БСА, ПГ, САГ. Аффинность антител оценивали с помощью относительной величины R_{HAV} по методу R.Luxton и E.Thompson [10]. Степень гликозилирования IgG изучали по методике, разработанной Кулаковым [11].

Содержание иммуноглобулинов в сыворотке определяли спектрофотометрическим методом [12].

Полученные данные подвергали статистической обработке. Для этой цели использовали пакет прикладных программ STATGRAPHICS. Для выявления значимых различий сравниваемых показателей использовали t-критерий Стьюдента. Различия считали достоверными при уровне значимости $p < 0,05$. Данные в таблице приведены в виде средне- арифметического значения \bar{M} и среднеквадратического отклонения m .

Результаты и обсуждение

Микробиологические исследования отделяемого влагалища показали наличие у всех обследованных женщин дисбиоза, который проявлялся значительным снижением количества лактобактерий или их отсутствием и повышением содержания условно-патогенных микробов. У 48,8 % (42) больных был выделен *Staphylococcus aureus* в концентрации $10^2 - 10^3$ КОЕ/мл, у 13,9 % (12) – энтерококки: *Enterococcus faecalis*, 10^2 КОЕ/мл, *Enterococcus faecium*, 10^3 КОЕ/мл, у 23,2 % (20) – *Escherichia coli*, 10^3 КОЕ/мл, *Klebsiella spp.*, 10^2 КОЕ/мл, *Proteus spp.*, 10^2 КОЕ/мл, *Morganella morganii*, 10^2 КОЕ/мл, у 19,7 % (17) – *Streptococcus faecalis*, 10^3 КОЕ/мл, *Streptococcus faecium* – 10^2 КОЕ/мл. У 4,6 (4) больных были выделены *Candida albicans*, $10^4 - 10^5$ КОЕ/мл, у 3,4 % (3) – *Gardnerella vaginalis* (КОЕ не определяли, фиксировали наличие «ключевых клеток» и изменение pH отделяемого). У 26,7 % (23) больных были выделены аспорогенные анаэробные бактерии: *Fusobacterium spp.* – 17,4 % (15), *Bacteroides spp.* – 3,4% (3), *Veilonella spp.* – 5,8 % (5). У 6,9 % (6) женщин с помощью ИФА были выявлены антитела к ВПГ2. На момент обследования с помощью микробиологических методов, ИФА и ПЦР у 15,1 % (13) были выявлены инфекции, передающиеся половым путем. У 3,4 % (3) больных выделены *Trichomonas vaginalis*, у 8,1 % (7) – *Chlamydia trachomatis*, у 3,4 % (3) микоплазменная инфекция (у 2,3 % (2) *Ureaplasma urealyticum*, у 1,2 % (1) – *Mycoplasma hominis*). Как следует из проведенных исследований, у всех больных имелась микст-инфекция. Полученные данные свидетельствуют о том, что эндометриоз протекает на фоне нарушенного микробиоценоза гениталий. Думается, что выявленные инфекции являются результатом не только половых контактов, но и следствием гормональных расстройств, которые, как известно, встречаются у преобладающего числа больных и способны приводить к изменениям физико-химических свойств и pH секретов урогенитальной сферы.

В крови у этой категории женщин выявлялась повышенная концентрация IgM– $1,71 \pm 0,09$ г/л, IgG– $16,8 \pm 0,9$ г/л и IgA– $2,42 \pm 0,12$ г/л (в контрольной группе женщин содержание иммуноглобулинов соответственно составляло $1,02 \pm 0,06$, $12,5 \pm 0,6$, $1,10 \pm 0,08$).

При изучении титров антител к ПГ, ГМГМ, ГМДП (*Staphylococcus aureus*), САГ (*Streptococcus faecium*) было установлено, что у больных эндометриозом они достоверно ниже, чем у женщин контрольной группы (табл.1). Кроме того, антитела больных проявляли более низкую аффинность и выявляли более низкую степень гликозилирования, чем женщин контрольной группы (табл. 2,3).

Эти данные указывают на то, что важным фактором развития дисбиоза гениталий у больных эндометриозом служит снижение напряженности противоиnфекционного иммунитета. В свою очередь снижение иммунореактивности организма и персистенция инфекции способствует развитию и хронизации воспалительного процесса в органах малого таза (у больных

диагностировались оофориты, сальпингиты, сальпингоофориты, эндометриты, эндоцервициты). Хронические воспалительные заболевания гениталий, как известно, способны приводить к структурным и функциональным изменениям в матке и яичниках, гормональному дисбалансу и в итоге, как нам представляется, развитию и распространению эндометриальных гетеротопий.

Таблица 1. Титр IgG-антител в сыворотке больных эндометриозом к антигенным детерминантам *Staphylococcus aureus* и *Streptococcus faecium*

	Титры антител			
	к ГМДП	к ГМГМ	к ПГ	к САГ
Больные эндометриозом	810,53±89,4*	716,64±72,5*	1824,64±1681,2*	1796,4±175,6*
Контрольная группа женщин	1665,37±209,7	1906,33±227,4	4273,59±4151,6	4113,9±449,5

Примечание: * - $p < 0,05$, по сравнению с женщинами контрольной группы

Таблица 2. Аффинность (RHAV) IgG-антител к антигенным детерминантам *Staphylococcus aureus*

	RHAV		
	ГМДП	ГМГМ	ПГ
Больные эндометриозом	843,4±93,1*	956,7±103,8*	468,7±49,6*
Контрольная группа женщин	1369,7±102,8	1534,6±114,2	792,3±43,8

Примечание: * - $p < 0,05$, по сравнению с женщинами контрольной группы

Таблица 3. Коэффициент гликозилирования (КГ) IgG-антител больных эндометриозом

	КГ	
	Митоген лаконоса	Кон-А
Больные эндометриозом	2,58±0,03*	1,31±0,09*
Контрольная группа женщин	4,27±0,09	2,74±0,18

Примечание: * - $p < 0,05$, по сравнению с женщинами контрольной группы

Выводы

1) Комбинированные формы эндометриоза протекают на фоне дисбиоза гениталий и снижения антимикробного иммунитета.

2) Для восстановления нормального микробиоценоза и иммунореактивности организма представляется важным использование иммуномодулирующих препаратов.

Предметом дальнейших исследований в области терапии эндометриоза должен стать поиск адекватных способов активации антимикробной иммунореактивности организма.

Список литературы

1. Приказ МЗ СССР № 535 от 22.04.85 «Об унификации микробиологических (бактериологических) методов исследований, применяемых в клиничко-диагностических лабораториях лечебно-профилактических учреждений. – Москва, 1985. – 38 с.
2. Определитель бактерий Берджи. В 2-х томах. Т.1 / под ред. Дж.Хоулта, Н.Крига, П.Снита, Дж.Стойли, С.Уильямса. – М.: Мир, 1997. – 437 с.
3. Определитель бактерий Берджи. В 2-х томах. Т.2 / под ред. Дж.Хоулта, Н.Крига, П.Снита, Дж.Стойли, С.Уильямса. – М.: Мир, 1997. – 368 с.
4. Дяченко В.Ф., Бірюкова С.В., Старобінець З.Г. Лабораторна діагностика гнійно-запальних захворювань, обумовлених аспорогенними мікроорганізмами: Методичні рекомендації. – Харків, 2000. – 35 с.
5. Поздеев О.И. Медицинская микробиология / под ред. акад. РАМН В.И.Покровского. – М.: ТЭОТАР-МЕД, 2001. – 768 с.
6. Уніфікація лабораторних методів дослідження в діагностиці захворювань, що передаються статевим шляхом / Укладачі І.І.Мавров, О.П.Белозеров, Л.С. Тацька. – Х.: Факт, 2000. – 120 с.

7. Peterson R.K., Wilkinson B.J., Kim Y.G. et al. The key role of peptidoglycan in the opsonization of *Staphylococcus aureus* // J.Clin. Invest. – 1978. – V.61(3). – P.597-609.
 8. Пап В.А., Макаров Е.А., Юровский В.В. и др. Синтетические иммуногенные комплексы на основе пептида поверхностного белка вируса ящура. // Биоорганическая химия. – 1990. – Т.16(7) – С.904-915.
 9. Падюков Л.И., Кешикбаева А.А., Тарасова Н.Л. и др. Выявление антител к пневмококку у детей с острой пневмонией и плевритом иммуноферментным методом // Журнал микробиологии. – 1986. – №7. – С.79-83.
 10. Luxton R.W., Thompson E.J. Affinity distributions of antigen-specific IgG in patient with multiple sclerosis and in patients with viral encephalitis // J.Immunol.method. – 1990. – V.131. – P.277-282.
 11. Кулаков А.В., Пинегин Б.В., Карсонова М.И. и др. Некоторые особенности гуморального антибактериального иммунитета у ВИЧ-инфицированных и больных с СПИД // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. – 1998. – №3. – С.35-39.
 12. Чиркин В.В., Веников Ю.Ю., Коксевников Г.И. Спектрофотометрический метод определения концентрации сывороточных иммуноглобулинов трех классов // Иммунология. – 1990. – №3. – С.73-77.
- УДК 57.083.3:618.14-002

СТАН АНТИМІКРОБНОГО ІМУНІТЕТУ У ХВОРИХ НА КОМБІНОВАНІ ФОРМИ ЕНДОМЕТРІОЗУ

Попов М.М., Овчаренко Г.С., Романова О.А., Волков Т.А.

Обстеження 86 хворих показало, що ендометріоз протікає на фоні порушеного мікробіоценозу геніталій і зниження антимікробного імунітету. У хворих визначаються знижені титри антимікробних антитіл, зменшення їх афінності і ступеню глікозилювання у порівнянні з цими показниками у здорових жінок.

Ключові слова: ендометріоз, антимікробний імунітет

THE STATE OF ANTIMICROBIC IMMUNITY OF PATIENTS WITH COMBINED FORMS OF ENDOMETRIOSIS

Popov N.N., Ovcharenko A.S., Romanova E.A., Volkov T.A.

The examination of 86 patients testify that endometriosis is taking at the background of disturbed microbiocenosis of the genitals and fall of antimicrobial immunity. The patients demonstrate low antimicrobial antibodies titres, its affinity and degree of glycosilation in comparison with healthy womans.

Key words: endometriosis, antimicrobial immunity

СОСТОЯНИЕ АНТИМИКРОБНОГО ИММУНИТЕТА У БОЛЬНЫХ КОМБИНИРОВАННЫМИ ФОРМАМИ ЭНДОМЕТРИОЗА

Попов Н.Н., Овчаренко А.С., Романова Е.А., Волков Т.А.

Обследование 86 больных показало, что эндометриоз протекает на фоне нарушенного микробиоценоза гениталий и снижения антимикробного иммунитета. У больных выявляются более низкие титры антимикробных антител, их аффинность и степень гликозилирования, чем у женщин контрольной группы.

Ключевые слова: эндометриоз, антимикробный иммунитет