

АНАЛИЗ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ И ПОКАЗАТЕЛЕЙ ИММУНИТЕТА ВАГИНАЛЬНОГО СЕКРЕТА ПРИ ГЕНИТАЛЬНОЙ МИКОПЛАЗМЕННОЙ ИНФЕКЦИИ У ЖЕНЩИН

Т.В. Кузнеченкова, С.Н. Теплова, О.В. Лысенко
ЧелГМА, г. Челябинск

Обследовано 68 женщин с верифицированной генитальной микоплазменной инфекцией. У 26,4 % пациенток выявлен кольпит, у 22,0 % – цервицит, у 7,3 % – уретрит и у 4,4 % – сальпингит, отсутствие признаков воспаления обнаружено у 22,0 %. Локальный иммунный ответ на персистенцию микоплазм проявлялся стимуляцией механизмов защиты против внеклеточных патогенов в виде роста уровня IL-17 в вагинальном отделяемом, снижением показателей иммуноглобулинов (G1–G4) вторичного иммунного ответа со значительным ростом количества анафилотоксина C5a.

Ключевые слова: генитальные микоплазмы, C5a, IL-17, оксид азота, субклассы Ig G.

В настоящее время все большее значение в воспалительных процессах органов малого таза приобретают генитальные микоплазмы [2, 5, 11, 12]. При этом нередко данные микроорганизмы являются этиологическим фактором нарушений репродуктивной функции как у мужчин, так и у женщин [12].

Общепризнанно, что длительная персистенция микоплазм в органах мочеполового тракта оказывает негативное действие на репродуктивную функцию, вызывая вторичное бесплодие, прерывание беременности на разных сроках, привычное невынашивание беременности и др. [7].

Среди клинически значимых микоплазм генитальной локализации в основном рассматривают три вида: *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum* и *Mycoplasma genitalium*. При этом только *Mycoplasma genitalium* относится к облигатным патогенам мочеполового тракта [4]. Другие два вида считаются условно-патогенными микроорганизмами, способными вызывать воспалительные процессы в органах мочеполовой системы при определенных условиях [12]. Факторами, при которых микоплазмы приобретают способность вызывать воспалительные процессы, являются изменения гормонального фона, ассоциация с патогенными (*S.trachomatis*, *N.gonorrhoeae*, *T.vaginalis*) и/или условно-патогенными микроорганизмами, а также изменения организма иммуносупрессивного характера. Так, например, по данным [3, 6] в условиях физиологической иммуносупрессии во время беременности частота обнаружения микоплазм увеличивается в 1,5–2 раза.

При анализе характера инфекционного процесса большое значение имеет ответная реакция организма на микробное инфицирование. В настоящее время большинство литературных данных связано с изучением изменений иммунологиче-

ских показателей крови при микоплазменной инфекции. Значительно меньше сведений о локальных нарушениях иммунитета непосредственно в местах персистенции микоплазм, т. е. в органах мочеполовой системы. Между тем характер типического ответа иммунной системы на развитие инфекционного процесса имеет в ряде случаев ключевое значение в исходе заболевания.

Целью настоящего исследования явилось выявление характера изменений иммунологических показателей вагинального отделяемого у женщин с верифицированной генитальной микоплазменной инфекцией.

Материалы и методы. В работу включены 68 больных женщин (средний возраст $31,5 \pm 1,7$), инфицированных генитальными микоплазмами, и 17 практически здоровых женщин – контрольная группа (средний возраст $33,3 \pm 2,8$). Условием включения в исследование было наличие добровольного согласия на обследование и участие в анкетировании.

В работе использовались общепринятые в венерологии клинико-anamnestические методы: выявлялись жалобы больных, собирался акушерско-гинекологический и половой анамнез (возраст начала половой жизни, число половых партнеров, наличие одновременно нескольких половых партнеров, число беременностей, родов, аборт, наличие в анамнезе ИППП, а также воспалительных заболеваний мочеполовой системы), осуществлялся осмотр пациенток дерматовенерологом, проводилось стандартное лабораторное исследование отделяемого половых путей. Индикация и идентификация *M.hominis*, *U.urealyticum* осуществлялись культуральным методом с помощью тест-системы MYCOPLASMA DUO (Франция) с определением числа колониеобразующих единиц (КОЕ).

Таблица 1

Характеристика тест-систем

Показатель, ед. изм.	Название	Фирма производитель	Чувствительность	Длина волны
ЛФ, нг/мл	Лактоферрин – ИФА – Бест	ВЕКТОР–БЕСТ, Новосибирск	20 нг/мл	450 нм
SIg A, мг/мл	Ig A Секреторный – ИФА – БЕСТ	ВЕКТОР–БЕСТ, Новосибирск	0,35 мг/мл	450 нм
Ig G, мг/мл	Ig G общий – ИФА – БЕСТ	ВЕКТОР–БЕСТ, Новосибирск	0,2 мг/мл	450 нм
Ig G1–Ig G4, мг/мл	Подклассы Ig G – ИФА – БЕСТ	ВЕКТОР–БЕСТ, Новосибирск	Ig G1 – 0,36 мг/мл Ig G2 – 0,24 мг/мл Ig G3 – 0,06 мг/мл Ig G4 – 0,04 мг/мл	450 нм
IL-8, пг/мл	ИЛ-8 – ИФА – БЕСТ	ВЕКТОР–БЕСТ, Новосибирск	2 пг/мл	450 нм
IL-17, пг/мл	Интерлейкин-17 – ИФА – БЕСТ	ВЕКТОР–БЕСТ, Новосибирск	2 пг/мл	450 нм
C5a, нг/мл	Анафилоксин C5a компле- мента человека «ИФА – C5a»	Цитокин, Санкт-Петербург	2 нг/мл	450 нм
C3a, нг/мл	Анафилоксин C3a компле- мента человека «ИФА – C3a»	Цитокин, Санкт-Петербург	2 нг/мл	450 нм

Содержание иммунных белков определяли с помощью иммуоферментного метода. Характеристика используемых тест-систем представлена в табл. 1.

Оценку нитроксидергических процессов проводили по методу Н.И. Емченко в модификации Т.В. Ковалевской [1] по уровню конечных стабильных метаболитов оксида азота.

Полученные данные обрабатывали с помощью статистической программы SPSS 6.0. Достоверность различий оценивалась по критерию Манна–Уитни. Критерием статистической достоверности был уровень $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. При анализе жалоб у обследованных пациенток первой группы выявлено, что основными были жалобы на выделения белого цвета из половых путей – у 18 больных (26,4 %), боли внизу живота, жжение и дискомфорт при мочеиспускании – у 8 женщин (11,7 %), отсутствие беременности – в 5 случаях, т. е. 7,3 % (при регулярной половой жизни в течение 2 лет без применения методов контрацепции). Около половины больных жалоб не предъявляло.

В контрольной группе только 5 человек (29,4 %) предъявляли жалобы на беловатые выделения из половых путей. Обследованные женщины считали себя здоровыми.

Объективно установлено, что у женщин контрольной группы признаки воспаления органов малого таза отсутствовали. У пациенток, инфицированных генитальными микоплазмами, диагностирован кольпит – у 18 обследованных (26,4 %), цервицит – в 22,0 % случаев, т. е. у 15 человек; сочетание кольпита и цервицита – у 10 больных (14,7 %); значительно реже выявлялись уретрит – у 5 женщин и сальпингит – у 3, соответственно. При

этом признаков воспаления не выявлено у 15 обследованных (22,0 %).

При изучении иммунологических показателей установлено, что общая активность системы комплемента у пациенток, инфицированных микоплазмами, не изменяется, но уровень анафилоксина C5a был достоверно выше в группе инфицированных женщин. Компонент комплемента C5a отщепляется от молекул-предшественников в процессе его активации и выполняют ряд важных функций. Он действует как мощный хемотрактант на фагоциты, особенно на нейтрофилы, вызывает образование активных форм кислорода, а при контакте с тучными клетками и базофилами, циркулирующими в крови, способствует выбросу медиаторов. Анафилоксин C5a способен воздействовать на клетки эндотелия капилляров, вызывая расширение сосудов и повышая проницаемость сосудистой стенки [10]. Повышение уровня C5a в отделяемом из половых путей при генитальной микоплазменной инфекции свидетельствует об активации системы комплемента непосредственно в очаге персистенции микроорганизмов и, следовательно, об участии этой системы в развитии воспалительного процесса во влагалище.

Анализ содержания уровней иммуноглобулинов класса G в вагинальном отделяемом женщин, инфицированных генитальными микоплазмами, показал существенное снижение субклассов G1, G2, G3, G4, при отсутствии различий с контрольной группой по суммарному содержанию иммуноглобулинов класса G. Иммуноглобулины G (Ig G) участвуют во вторичном иммунном ответе и в активации системы комплемента, опсонизации объектов фагоцитоза, обеспечении противобактериальной защиты. Снижение уровней субклассов

иммуноглобулинов G отражает дефект специфического иммунного ответа на локальном уровне у пациенток с генитальными микоплазмами.

Оценка возможной патогенетической значимости локальных иммунологических изменений невозможна без анализа уровней интерлейкинов в вагинальном секрете женщин. Содержание IL-8, IL-17 представлено в табл. 2. Показатели IL-8 в обеих группах не имели отличий. Уровень IL-17 в исследуемом материале у пациенток, колонизи-

Оксид азота является универсальным медиатором в человеческом организме [8, 9], синтезируемым множеством клеток – эндотелиоцитами, эпителиоцитами, мезангиоцитами, миоцитами, лимфоцитами, нейтрофилами, тромбоцитами, макрофагами, моноцитами, фибробластами, нейронами, гепатоцитами, тучными клетками. В зависимости от стадии иммунного ответа при инфекционной патологии оксид азота может выполнять как регуляторное, так и эффекторное действие.

Таблица 2
Иммунные показатели влагалищного секрета у женщин с микоплазменной генитальной инфекцией

Показатель, ед. изм.	1-я группа n = 68		2-я группа n = 17		Критерий Манна-Уитни	
	Me	Q25–Q75	Me	Q25–Q75	U _{эмп}	P*
СН 50, у.е.	44,25	40,9–47,5	42,5	38,7–43,8	311,5	0,1007
Белок, г/л	0,26	0,2–0,34	0,28	0,18–0,36	413	0,906
С3а, мг/мл	1,145	0,5–1,58	0,98	0,3–1,3	265,5	0,7784
С5а, мг/мл	1,26	0,6–2,25	0,36	0,05–1,3	159,5	0,0089
Ig G, мг/мл	2,775	1,99–3,44	3,8	2,3–5,62	218	0,0945
Ig G1, мг/мл	1,17	0,84–1,26	1,94	1,235–2,49	46	0,008
Ig G2, мг/мл	0,77	0,42–1,07	1,435	0,82–1,955	60	0,0317
Ig G3, мг/мл	0,1	0,06–0,4	0,895	0,35–1,215	36,5	0,0028
Ig G4, мг/мл	0,02	0,01–0,04	0,25	0,13–0,6	23	0,0005
slg A, мг/л	94,6	78,6–114,5	96,4	85,3–128,4	265,5	0,363
Лактоферрин, нг/мл	1013,5	698–1458	1230	968–1940	223	0,1156
IL-17, пг/мл	0,6015	0,29–1,5	0,21	0,16–0,562	203	0,0472
IL-8, пг/мл	11,3	4,66–41,3	9,6	2,37–35,2	286,5	0,594
NO 2, мкмоль/л	3,9	2,3–12	2,825	1,2–5,3	277,5	0,036
NO x, мкмоль/л	14,7	10,4–24,6	12	9,6–13,2	287,5	0,0496
NO 3, мкмоль/л	9,15	4,67–14,2	7,855	7–9,3	378,5	0,457

* – критерий статистической достоверности при $p < 0,05$.

рованных микоплазмами, был в 3 раза выше такового у практически здоровых женщин (контрольная группа).

Интерлейкин-17 (IL-17) представляет собой провоспалительный цитокин, продуцируемый Th 17 [0, 0]. Несмотря на то, что он выполняет важную защитную функцию против бактериальных агентов, доказана его способность вызывать повреждающее действие на ткани за счет инициации воспалительного процесса [13, 14]. Интерлейкин-17 (IL-17) действует на эпителиоциты, стимулируя продукцию хемокина (IL-8), участвующего в развитии эндогенного воспаления.

Повышение продукции IL-17 в группе женщин, инфицированных генитальными микоплазмами, инициирует воспалительный процесс в колонизированных органах, что влечет за собой деструкцию эпителиальных клеток влагалища.

Анализ нитроксидергических процессов в вагинальном секрете женщин показал достоверное повышение уровня оксида азота (NO) и нитратов (NO₂) – конечного продукта метаболизма NO у пациенток с генитальными микоплазмами по сравнению с объектами контрольной группы.

Синтез NO способствует подавлению и элиминации патогена, а в повышенной концентрации вызывает повреждение тканей и транслокации микроорганизмов [8].

Таким образом, повышение уровней оксида азота и продуктов его метаболизма в вагинальном секрете женщин, инфицированных генитальными микоплазмами, свидетельствует о наличии патологического процесса в колонизированных органах, что, вероятно, сопровождается развитием локального воспаления и деструкцией эпителиальных клеток влагалища.

Заключение. Стимуляция Th 17 при микоплазменной инфекции отражает усиление иммунного ответа организма против внеклеточно расположенных патогенов.

Анализ показателей местных иммунологических факторов вагинального секрета выявил воспалительный характер ответа иммунных механизмов на персистенцию микоплазм, что проявлялось ростом уровня анафилотоксина (C5a), увеличением количества конечных стабильных метаболитов оксида азота, а также существенным повышением уровня IL-17.

Литература

1. Емченко, Н.И. Универсальный метод определения нитратов в биосредах организма / Н.И. Емченко, О.И. Цыганенко, Т.В. Ковалевская // *Клинич. лаб. диагностика*. – 1994. – № 6. – С. 19–20.
2. Иммунологические показатели инфицированных урогенитальными микоплазмами обезьян / И.М. Аршаба, Э.К. Джикидзе, И.В. Раковская и др. // *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии*. – 2007. – № 5. – С. 87–90.
3. Инфекции, передаваемые половым путем / под ред. В.А. Молочков, О.Л. Иванов, В.В. Чеботарева. – М., 2006. – 632 с.
4. К вопросу о специфичности влияния *Mycoplasma genitalium* на течение беременности / С.Ю. Юрьев, В.И. Аббасова, Л.Л. Девятьярова, А.Е. Гуцин // *Гинекология*. – 2009. – Т. 11, № 4. – С. 44–47.
5. Кисина, В.И. Существует ли связь генитальных микоплазм с патологией органов мочеполовой системы? / В.И. Кисина, Е.В. Ширшова // *Consilium medicum*. – 2007. – Т. 7, № 7. – С. 533–541.
6. Козлова, В.И. Вирусные, хламидийные и микоплазменные заболевания гениталий: руководство для врачей / В.И. Козлова, А.Ф. Пухнер. – М., 2003. – 440 с.
7. Кулаков, В.И. Гинекология: нац. руководство / В.И. Кулаков, И.Б. Манухин, Г.М. Савельева. – М., 2007. – 1072 с.
8. Сепиашвили, Р.И. Оксид азота при астме и различных формах иммунопатологии / Р.И. Сепиашвили, М.Г. Шубич, В.Б. Карпюк // *Астма*. – 2001. – Т. 2, № 2. – С. 5–14.
9. Синяченко, О.В. Оксид азота в терапевтической практике / О.В. Синяченко, Т.В. Звягина. – Донецк: Юго-Восток Лтд., 2001. – 258 с.
10. Теплова, С.Н. Секреторный иммунитет / С.Н. Теплова, Д. А. Алексеев. – Челябинск, 2002. – 200 с.
11. Торчинов, А.М. Смешанные урогенитальные инфекции у женщин: диагностика и комплексная терапия / А.М. Торчинов, М.В. Мазуркевич // *Гинекология*. – 2008. – Т. 10, № 6. – С. 38–42.
12. Халдин, А.А. К вопросу терапии сочетанных урогенитальных инфекций, передаваемых половым путем / А.А. Халдин, В.С. Новоселов, А.В. Новоселов // *Рос. журн. кожных и венерических болезней*. – 2009. – № 2. – С. 76–79.
13. IL-23 drives a pathogenic T cell population that induces autoimmune inflammation / C.L. Langrish, Y. Chen, W. M. Blumenschein et al. // *J. Exp. Med.* – 2005. – Vol. 201. – P. 233–240.
14. Requirement of interleukin 17 receptor signaling for lung CXCL chemokine and granulocyte colony-stimulating factor expression, neutrophil recruitment, and host defense / P. Ye, F.H. Rodriguez, S. Kanaly et al. // *J. Exp. Med.* – 2001. – Vol. 194, № 4. – P. 519–527.
15. Th17: an effector CD4 T cell lineage with regulatory T cell ties / C.T. Weaver, L.E. Harrington, P.R. Mangan et al. // *Immunity*. – 2006. – Vol. 24, № 6. – P. 677–688.
16. McKenzie, B.S. Understanding the IL-23-IL-17 immune pathway / B.S. McKenzie, R.A. Kastelein, D.J. Cua // *Trends Immunol.* – 2006. – Vol. 27, № 1. – P. 17–23.

Поступила в редакцию 29 марта 2010 г.