УДК 618.12-002

ІМУНОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ ПАТОГЕНЕЗУ РОЗВИТКУ САЛЬПІНГІТІВ МІКОПЛАЗМЕНОЇ ЕТІОЛОГІЇ

Кузьміна І. Ю., Кузьміна О.О.

*Харківський національний медичний університет, м Харків, Україна*

Проведено дослідження у 68 жінок з хронічними запальними захворюваннями органів малого тазу микоплазменої етіології. Показано, що в патогенезі запальних захворювань геніталій, що спричинених мікоплазмами, беруть участь імунологічні системи захисту організму, такі як інтерферони і фактор некрозу пухлин, продукція яких зростає під час загострення хронічного запального процесу, що супроводжується поступовим пошкодженням цілісності епітелію маткових труб, розвитком склеротичної деструкції органу і його функціональною неповноцінністю.

*Ключові слова:* сальпінгіт, мікоплазма, імунологічні механізми, запалення.

Вступ. Серед мікробних агентів, що передаються статевим шляхом, переважне значення мають мікоплазми, які найчастіше зустрічаються в різноманітних асоціаціях [5].

Роль мікоплазм в інфекційній патології людини ще не оцінена належним чином [6]. Для деяких видів мікоплазм доведена їх етіологічна роль у розвитку гострих і хронічних захворювань різної локалізації з широким спектром ускладнень [10]. Значна частота виникнення генітальних мікоплазм серед клінічно здорових жінок дозволяє вважати їх урогенітальними інфекціями, які проявляють патогенні властивості при зміні імунного статусу, особливо в поєднанні з інфекційними патогенами [6].

Мікоплазмоз - загальне захворювання, що протікає зі залученням до патологічного процесу систем, що регулюють механізми адаптації: імунної, ендокринної, симпатоадреналової. Утворені у вогнищі запалення гістаміно - подібні речовини, простагландини, лейкотрієни, адренергічні і холінергічні з'єднання через рецепторний апарат формують системну запальну відповідь організму [9].

Урогенітальний мікоплазмоз (УГМ) є одним з найпоширеніших захворювань, що передається статевим шляхом.

Mycoplasma genitalium належить до рухливих видів бактерій, має колбообразну форму і подовжену термінальну структуру, яку використовує для забезпечення руху у різні шари слизової оболонки, що покриває епітеліальні клітини статевого тракту жінки [1].

Micoplasma genitalium має найменшу величину генома (600 т.п.н.) з усіх мікоплазм та інших мікроорганізмів, що обумовлює значні труднощі в її вивченні, пов'язані з проблемами культивування [7].

Особливостями УГМ є те, що як моноінфекція, вона реєструється тільки у 30% пацієнтів, у зв'язку з чим, хворі мікоплазменою інфекцією повинні бути обстежені на наявність інших інфекцій, що передаються статевим шляхом (ІПСШ). Для змішаної інфекції характерне поєднання мікоплазм і хламідій, мікоплазм і гарднерел, мікоплазм і уреоплазм, мікоплазм і ентерококів і ін., Причому, одночасне поєднання трьох, чотирьох і більше збудників, спостерігається в 35-50% жінок [2]. Наявність таких мікробних асоціацій сприяє не тільки кращої адаптації мікоплазм до внутрішньоклітинного паразитування, а й посилює патогенні властивості кожного учасника цієї асоціації [7].

УГМ не викликає специфічних симптомів, а проявляється у вигляді кольпіту, цервіциту, вульвіту, сальпінгіту та ін., які ускладнюється порушенням фертильності і безпліддям, розвитком ектопічної вагітності, хронічних абдомінальних болів, реактивного артрит-синдрому Рейтера, іноді комбінованим ураженням геніталій та шлунково кишкового тракту [8].

Однак перебіг запального процесу і його наслідки визначаються не тільки видом збудника і його вірулентністю, а й реакцією організму на його втручання. Наукові дослідження останніх років, спрямовані на вивчення патогенетичних механізмів розвитку запального процесу геніталій, свідчать про те, що провідна роль у підтримці запалення сечостатевих органів належить явищам аутоагресії і підтверджується імунологічними, гістологічними і експериментальними дослідженнями [4]. Особливості імунної відповіді організму людини на інфекцію, викликану Micoplasma genitalium вивчені недостатньо. Дані клінічних досліджень нечисленні і досить суперечливі [6].

Останнім часом значна кількість робіт присвячена дослідженню ролі цитокінів в патогенезі розвитку запальних захворювань геніталій мікоплазменою етіологією. Важлива роль у патогенезі УГМ відводиться системі інтерферону (ІФН), так як при наявності великої кількості цього лімфокіну відбувається повне пригнічення росту мікоплазм, тоді як в умовах дефіциту гамма-ІФН розвивається персистуюча мікоплазмена інфекція [8].

Встановлено, що вплив гамма-ІФН на епітеліальні клітини надає стимулюючу дію на активацію синтезу індоламін-2-3-діоксигенази - ферменту, який запускає кисень в циклі деградації триптофану на зовнішній мембрані мітохондрій і цитоплазмі [10]. Зменшення внутрішньоклітинного пулу триптофану викликає мікоплазмену стрес-реакцію, яка призводить до формування патологічних морфологічних форм Micoplasma genitalium [9].

Сучасні особливості механізмів розвитку УГМ потребують поглибленого вивчення і повинні враховуватися при розробці нових підходів і критеріїв оцінки ефективності лікування запальних захворювань органів малого таза даної етіології.

Метою роботи було визначення ролі ІФН і фактора некрозу пухлин (ФНО) в імунопатогенезі запальних захворювань геніталій, що спричинені мікоплазменою інфекцією у жінок репродуктивного віку.

Матеріали і методи дослідження. В дослідженні приймали участь 68 жінок у віці від 18 до 40 років із хронічними запальними захворюваннями органів малого тазу, у яких при клініко-мікробіологічному обстеженні була виявлена ​​мікоплазма (основна група). Контрольну групу становили 20 клінічно здорових жінок, порівнянних за віком.

Об'єктивними симптомами захворювання у жінок основної групи були: гіперемія і набряк слизової оболонки зовнішнього отвору сечовипускального каналу, інфільтрація стінок уретри, слизові або слизово-гнійні виділення з уретри; набряклість і гіперемія слизової оболонки шийки матки, слизисто-гнійні виділення з цервікального каналу.

У всіх жінок основної групи було виявлено хронічний сальпінгіт-оофорит, який в 7 (9,7%) хворих поєднувався з хронічним аднекситом, в 4 (7,1%) - з ендометритом, в 24 (30,0%) - з фоновими захворюваннями шийки матки (ендоцервіцитом, ерозіями).

Запальні захворювання органів малого тазу протікали без маніфестних клінічних ознак, і, незважаючи на це, у 35 (52,2%) пацієнток захворювання супроводжувалося виникненням значних анатомічних змін з боку внутрішніх гені талій У 11 (22,0%) обстежених основної групи спостерігалося первинне безпліддя тривалістю від 3 до 8 років, у 5 (8,2%) вторинне безпліддя від 4 до 6 років і у 4 (7,1%) - невиношування вагітності.

При етіологічній верифікації діагнозу, до комплексу загальноприйнятих методів були включені імунофлюоресцентні тести (прямий і непрямий методи), проводили ДНК-діагностику в ланцюговій полімеразній реакції [3, 6]. Вивчали культуральні виділення бактерій різних груп: грибів, мікоплазм, уреаплазм, хламідій в пробах біологічного матеріалу (зіскрібки з слизової оболонки цервікального каналу, уретри, біоптати маткових труб). У сироватці крові обстежених пацієнток визначали наявність антитіл до вірусів групи герпесу (І і II типів), цитомегаловірусу, мікоплазми [10].

Активність ІФН визначали на диплоідній культурі фібробластів людини. Біологічну активність ФНП-α визначали за допомогою цитотоксичного тесту [7].

Гістологічне дослідження біоптатів тканин маткових труб, отриманих під час хірургічного втручання, проводили загальноприйнятим методом при фарбуванні препаратів гематоксилин- еозином по Ван-Гизону і за методом Хочкіс - Мак-Мануса з використанням Шиф-йодної кислоти.

Результати та їх обговорення. Проведені клініко-мікробіологічні дослідження показали, що з 68 обстежених у 53 (88,2%) жінок мікоплазми були виявлені в двох-і трьох компонентних асоціаціях з іншими мікроорганізмами (хламідіями, уреаплазмами, гарднерелами, трихомонадами, вірусами) і у 13 (24,7 %) в монокультурі. При проведенні хірургічного лікування з приводу трубного безпліддя у 5 (8,2%) жінок з хронічним сальпінгооофорітом і тубооваріальний запальним процесом Micoplasma genitalium була виявлена ​​безпосередньо в тканинах маткових труб. Системі інтерферону, що відображеє функціональну активність показники ІФН-статусу, належить важлива роль в збереженні гомеостазу у організмі людини [11]. Серед клінічно здорових жінок групи контролю титри сироваткового ІФН представляли 2-4 МU / ml (в середньому 3,0 ± 1,9 МU / ml) і знаходилися в межах фізіологічних концентрацій. При обстеженні жінок основної групи в 46 (57,5%) хворих з хронічними запальними захворюваннями геніталій даний показник знаходився в межах норми (2,7 ± 1,0 МU / ml, р> 0,05), проте у 34 ( 42,5%) жінок титри ІФН в сироватці крові були підвищеними (16-64 МU / ml) і представляли в середньому 9,7 ± 3,1 МU / ml, (р <0,05). Спонтанна продукція ІФН клітинами периферичної крові вирогідно не відрізнялася від контрольних показників (<2 МU/ ml). Отримані дані дозволяють припустити, що підвищення вмісту ІФН в сироватці крові частини жінок із запальними захворюваннями органів малого тазу обумовлено його підвищеним синтезом і секрецією активованих клітин в зоні запалення.

За даними деяких авторів підвищення рівнів ІФН в циркулюючої крові є, як правило, ознакою патологічного запального процесу [8]. Встановлено, що при розвитку запальних захворювань в організмі людини підвищення титрів сироваткового ІФН чітко корелює з тяжкістю перебігу захворювання і є несприятливою прогностичною ознакою [2].

Проведені дослідження дозволили також встановити, що запальні захворювання геніталій, викликані ІПСШ, в тому числі мікоплазмою, супроводжувалися зміною спонтанної продукції клітинами периферичної крові фактора некрозу пухлин (ФНП-α), цитокінів, які відіграють важливу роль у розвитку і перебігу запального процесу в організмі. Встановлено, що у клінічно здорових жінок (контрольна група) ФНО-активність (індекс цитотоксичності) клітин периферичної крові становила 15,0 ± 4,2%. Даний показник знаходився в межах норми лише у 16 ​​(29,2%) жінок з запальними захворюваннями органів малого тазу в періоді ремісії захворювання.

З 68 жінки основної групи з підвищеним індексом цитотоксичності у 31 (47,3%) рівень сироваткового інтерферону в периферичній крові був підвищений в порівнянні з контролем.

Аналіз індивідуальних іммунограмм, з урахуванням клінічної характеристики хворих, дозволив встановити, що підвищення рівнів сироваткового ІФН і продукції ФНП зазначалося у жінок з хронічними запальними захворюваннями геніталій. У 7 пацієнток основної групи з тубооваріальними запальними захворюваннями мікоплазменою етіологією, були безпосередньо виділені в маткових трубах. При морфологічному дослідженні тканин маткових труб, уражених мікоплазмою, були виявлені накопичення новоутворених колагенових волокон і збільшення елементів сполучної тканини. У частині прооперованих жінок (з тривалістю безпліддя більше 5 років) виявлені деструктивні зміни, які характеризувалися повним руйнуванням ворсин маткових труб.

Отримані нами результати узгоджуються з даними літератури і дозволяють припустити те, що у виникненні запального процесу в органах малого таза можуть брати участь ІФН та ФНП - α [12]. Встановлено, що ФНП-α спільно з ІФН при хронічному запаленні індукує надмірно високу експресію молекул міжклітинної адгезії на ендотелії судин, що сприяє акумуляції великої кількості активованих клітин в зоні запального процесу. При цьому активовані макрофаги спричиняють численні ушкодження навколишніх тканин [11].

Набряк тканин, що спостерігається під час запалення, може виникати під впливом ФНП-α і ІЛ-1, які сприяють розширенню судин і порушенню їх проникності. Крім того, ФНП-α стимулює продукцію ендотеліоцитами чинників, які також можуть викликати підвищення проникності капілярів. ФНО-α істотно впливає і на процеси тромбоутворення, індукуючи чинники з прокоагулянтною активністю.

На підставі проведеного дослідження встановлено, що ФНП-α активує проліферацію фібробластів, синтез колагену і бере участь у розвитку склеротичних процесів. Можна припустити, що загострення запального процесу при хронічних захворюваннях внутрішніх статевих органів, що викликані мікоплазмою, буде супроводжуватися підвищенням вмісту ІФН в сироватці крові і посиленням синтезу і секреції ФНП-α. Повторні рецидиви, таким чином, поступово будуть призводити до пошкодження цілісності епітелію маткових труб, розвитку склеротичних змін і формуванню порушень функціональної активності органу.

Висновки. У імуногенезі запальних захворювань жіночих статевих органів, що спричинені мікоплазмою, беруть участь інтерферони і фактор некрозу пухлин, продукції яких зростають під час загострення хронічного запального процесу. Це призводить до поступового пошкодження цілісності епітелію маткових труб, розвитку склеротичної деструкції органу і його функціональної неповноцінністі.

**Література**

1. Адаскевич В.П. Инфекции, передаваемые половым путем: Руководство для врачей. - М.: Мед. книга, 20015. - 416 с.

2. Воропаева С.Д. Этиология, патогенез и антибактериальная терапия воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин // Инфекции и антимикробная терапия. -2007. - № 1.- С.46-49.

3. Медведев Б.И., Зайнетдинова Л.Ф. Этиология хронического воспалительного процесса половых органов у женщин с трубно-перитонеальным бесплодием // Вестник ЮУрГУю. -2010. - №7. - C. 44-46.

4. Привалова М.А. Изменение местного иммунитета при воспалительных заболеваниях женских половых органов // Вестник новых медицинских технологий. - 2008. - Т. XV. - №2. - С. 55-56.

5. Раковская И.В., Вульфович Ю.В.. Микоплазменные инфекции урогенитального тракта. М.: Ассоциация САНАМ, 2015.- 68 с.

6. Фофанова И.Ю. Роль микоплазменной инфекции в акушерстве и гинекологии. Гинекология. 2014. № 3(3): 72-73.

7. Anagrius C., Lore B., Jensen J.S. Mycoplasma genitalium: prevalence, clinical significance, and transmission. Sex Transm Infect. 2005. Vol. 81: 458-462.

8. Cohen C.R., Manhart L.E., Bukusi E.A. et al. Association between Mycoplasma genitalium and acute endometritis. Lancet. 2012. Vol.359: 765-766.

9. Martinez M.A. Microbiological diagnosis of sexually transmitted infections (STI). - Part 1: Non-viral STI // Rev. Chilena Infectol. - 2009. - Vol. 26. - № 6. - Р. 529-539.

10. Narita M. Pathogenesis of extrapulmonary manifestations of Mycoplasma pneumonia infection with special reference to pneumonia// J. Infect. Chemother. 2015; 16: 162-169.

11. Waites K. B., Katz B., Shelonka R. L. Mycoplasmas and ureaplasmas as neonatal pathogens //Microbiol. Rev. 2015; 18 (4): 757-789.

12. Yong-Dong Y. Changes of immune function in children with refractory Mycoplasma pneumonia and effects of pidotimod // Clin. Pediatr. 2018; 26 (7): 570-572.

**ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПАТОГЕНЕЗА РАЗВИТИЯ САЛЬПИНГИТА МИКОПЛАЗМЕННОЙ ЭТИОЛОГИИ**

**Кузьмина И. Ю., Кузбмина О.А.**

*Харьковский национальный медицинский университет, г. Харьков, Украина*

Проведено исследование у 68 женщин с хроническими воспалительными заболеваниями органов малого таза микоплазменной этиологии. Показано, что в патогенезе воспалительных заболеваний гениталий, вызванных микоплазмами, принимают участие иммунологические системы защиты организма, такие как интерфероны и фактор некроза опухолей, продукция которых возрастает во время обострения хронического воспалительного процесса, сопровождающегося постепенным повреждением целостности эпителия маточных труб, развитием склеротической деструкции органа и его функциональной неполноценностью.

***Ключевые слова:*** сальпингит, микоплазма, иммунологические механизмы, воспаление.

IMMUNOLOGICAL ASPECTS OF PATHOGENESIS OF DEVELOPMENT OF SALPINGITA OF MYCOPLASMOSIS ETIOLOGY

Kuz'mina I.Yu. , Kuz'mina O.A.

A study was carried out in 68 women with chronic inflammatory diseases of the pelvic organs of mycoplasmosis etiology. It has been shown that the pathogenesis of inflammatory diseases of the genitals caused by mycoplasmas involves the body's immunological defense systems, such as interferons and tumor necrosis factor, the production of which increases during an exacerbation of a chronic inflammatory process, accompanied by gradual damage to the integrity of the epithelium of the fallopian tubes, the development of sclerotic destruction of the organ and its functional inferiority.

*Key words:* salpingitis, mycoplasma, immunological mechanisms, inflammation.