
ВЗАИМОСВЯЗЬ НАРУШЕНИЙ МИКРОФЛОРЫ ВЛАГАЛИЩНОГО БИОТОПА И ОСОБЕННОСТЕЙ ИЗМЕНЕНИЯ МЕХАНИЗМОВ ИММУНОРЕАКТИВНОСТИ У ЖЕНЩИН С ОЖИРЕНИЕМ

Н.И. Кан

Кафедра семейной медицины и последипломного образования
Факультет последипломного дополнительного
и высшего сестринского образования
Ульяновский государственный университет
ул. Архитектора Ливчака, 2, Ульяновск, Россия, 430000

О.И. Ивандеева, Л.Н. Ванина

Гинекологическое отделение МУЗ ЦК МСЧ
ул. Лихачева, 12, Ульяновск, Россия, 432026

Обследовано 166 женщин в возрасте от 17 до 44 лет: 96 женщин с индексом массы тела (ИМТ) $> 28 \text{ кг/м}^2$ и 70 женщин с ИМТ $< 28 \text{ кг/м}^2$. Применены бактериоскопические, бактериологические и иммунологические методы. Обнаружено, что женщины с ИМТ $> 28 \text{ кг/м}^2$ являются обитателями более широкого спектра микроорганизмов в сравнении с лицами, имеющими ИМТ $< 28 \text{ кг/м}^2$, а на фоне нарушенного микробиоценоза влагалища у них в 3 раза повышены маркеры системной воспалительной реакции: С-реактивный белок (СРБ), IL-8, INF- γ .

Ключевые слова: иммунитет, влагалищная микрофлора, ожирение.

Нормальная микрофлора участвует в формировании обменных процессов, морфогенезе, функциях органов и систем. Микрофлора влагалищного биотопа выполняет защитную функцию репродуктивных органов женщины посредством иммунной, нервной и эндокринной систем организма. Проблема микробной экологии влагалища в настоящее время заслуживает особого внимания [6].

Ожирение — один из факторов риска нарушения вагинального микробиоценоза [4]. Вместе с тем ожирение снижает иммунореактивность макроорганизма, что нередко сопровождается наличием воспаления и, как следствие, высоким уровнем С-реактивного белка (СРБ) и цитокинов [6]. Дисбиотические нарушения влагалищного биотопа способствуют изменению иммунологической реактивности: меняется уровень интерлейкина-8 (IL-8), интерлейкина-10 (IL-10), фактора некроза опухоли — α (TNF- α), интерферона- γ (IFN) [10]. Однако работы, посвященные изменению нормоценоза влагалища у женщин с ожирением, малочисленны и разноречивы.

Целью нашего исследования явилось изучение состояния микробиоценоза влагалища и особенностей изменения иммунореактивности у женщин с ожирением.

Материалы и методы. Обследовано 166 женщин в возрасте от 17 до 44 лет. Были сформированы 2 клинические группы: I группа — 70 женщин (ИМТ $< 28 \text{ кг/м}^2$), II — 96 женщин (ИМТ $> 28 \text{ кг/м}^2$): II-A (предожирение и ожирение

1 степени) — 71 женщина, II-Б (ожирение 2 и 3 степени) — 25 пациенток. Средний возраст женщин I группы составил $23,8 \pm 5,08$ лет, II-A — $26,87 \pm 5,26$ и II-Б — $30,65 \pm 9,22$ лет.

Применены бактериоскопические, бактериологические и иммунологические методы. При бактериологическом исследовании обнаружение возбудителя в концентрации более чем 10^4 КОЕ/мл свидетельствовало о наличии выраженного инфекционного процесса, а 10^3 КОЕ/мл и менее — о носительстве. Хламидии, микоплазмы, уреоплазмы выявляли реакцией прямой иммунофлюоресценции; С-реактивный белок сыворотки крови — латексным экспресс-тестом (HUMATEX CRP) с применением моноклональных антител (реагенты фирмы «Human», Германия); цитокины крови (TNF- α , IFN- γ , IL-8, IL-10) — иммуноферментным методом с использованием наборов фирмы «Протеиновый контур» (СПб, Россия) в соответствии с прилагаемыми инструкциями и расчетом концентрации с помощью специализированной компьютерной программы.

Анализ анамнестических данных 114 женщин с диагностированным дисбиозом влагалища показал, что $21,42 \pm 4,9\%$ из них в анамнезе имели кольпит, эрозию шейки матки, хронический сальпингоофорит. Жалобы на выделения из половых путей предъявляли 68,60% женщин, у 20,0% наблюдались признаки вульвита. Кольпит выявлен: в I группе у $54,28 \pm 5,95\%$ обследованных; во II-A — у $62,0 \pm 5,76\%$; во II-Б — у $60,0 \pm 9,79\%$ женщин. Достоверных различий в группах не выявлено ($p > 0,05$). «Ключевые клетки» обнаружены у $14,28 \pm 4,18\%$ пациенток I группы, у $20,37 \pm 6,34\%$ II-A группы и у $24,0 \pm 9,49\%$ II-Б группы. Во II группе частота выявления «ключевых клеток» достоверно выше, чем в I ($p < 0,03$). Мицелий гриба и дрожжевые клетки встречались у $12,85 \pm 3,99\%$ женщин I группы, у $9,25 \pm 3,03\%$ обследованных II-A группы и у $9,09 \pm 4,82\%$ пациенток II-Б группы. Достоверной разницы между исследуемыми группами не выявлено ($p > 0,05$).

Среди специфических бактерий лидировали уреоплазмы: I — $11,42 \pm 3,80\%$; II-A — $24,07 \pm 5,81\%$; II-Б — $18,18 \pm 7,33\%$. Далее следовали микоплазмы: I — $7,14 \pm 3,07\%$; II-A — $11,11 \pm 4,27\%$; II-Б — $18,18 \pm 7,33\%$, и хламидии: I — $2,85 \pm 0,98\%$; II-A — $5,55 \pm 2,11\%$; II-Б — $22,72 \pm 8,93\%$. Во II группе хламидии встречались чаще в 4 раза, а урео- и микоплазмы — в 1,5—2 раза в сравнении с I группой. При анализе частоты встречаемости хламидий и уреоплазм во II группе (между II-A и II-Б группами) выявлены достоверные различия ($p < 0,001$). Микст-инфекция имела место у $7,14 \pm 3,07\%$ пациенток I группы, у $14,81 \pm 3,75\%$ женщин II-A группы и у $18,18 \pm 7,33\%$ женщин II-Б группы. Во II группе микст-формы встречались в 2,4 раза чаще, чем в I. Микст-инфекция способствует увеличению вирулентности каждого из возбудителей [3]. По данным наших исследований среди микст-форм лидировали хламидии и уреоплазмы.

В условиях культивирования достоверно чаще встречались бактерии рода *Staphylococcus*: в I группе — $30,0 \pm 5,17\%$, во II-A — $53,70 \pm 6,78\%$ ($p < 0,01$), во II-Б — $59,09 \pm 10,48\%$ ($p < 0,01$). Вид *Staph. epidermidis* встречался в 6,4 раза чаще, чем другие виды. На фоне низкой неспецифической реактивности организма он может служить фактором, определяющим течение хронического воспаления.

ния как во влагалище, так и в органах малого таза [3]. Представители кишечной группы микроорганизмов (*Enterococcus*, *E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus*): в I группе встречались у $18,57 \pm 4,65\%$ женщин, во II-A — у $29,62 \pm 6,21\%$, во II-B — у $50,0 \pm 10,66\%$. Во II группе обследуемых частота выявления данных микроорганизмов достоверно выше, чем в I ($p < 0,001$). Нередко в структуре микрофлоры цервикального канала при сальпингоофорите обнаруживается кишечная палочка, а клебсиеллы могут являться причиной урогенитальных заболеваний. Бактерии рода *Corynebacterium* были обнаружены в I группе у $1,42 \pm 0,41\%$, во II-A — у $12,96 \pm 4,57\%$ ($p < 0,01$), во II-B — у $22,72 \pm 8,93\%$ ($p < 0,001$). Во II группе обследуемых частота выявления коринебактерий достоверно выше, чем в I ($p < 0,01$). Из патогенных представителей микробной флоры только у женщин II группы был выявлен *Staph. haemolyticus*: II-A — $7,40 \pm 2,51\%$, II-B — $13,63 \pm 7,31\%$. При анализе количественных характеристик микроорганизмов выявлено, что содержание представителей кишечной группы превышало 1×10^4 КОЕ/мл у каждой 4-й пациентки II группы. Ассоциированное выделение микроорганизмов у женщин II группы достоверно выше, чем у лиц I группы: I — $15,71 \pm 4,34\%$, II-A — $40,74 \pm 6,87\%$ ($p < 0,03$), II-B — $31,81 \pm 8,97\%$. Во II-A группе частота встречаемости микробных ассоциантов была в 3,1 раза выше, чем у пациенток II-B группы.

С-реактивный белок был повышен у $8,5 \pm 3,33\%$ лиц I группы, у $15,5 \pm 4,29\%$ II-A группы и у $60,0 \pm 9,79\%$ женщин II-B группы. Уровень С-пептида во II группе был достоверно выше по сравнению с пациентками I группы ($p < 0,001$). С нарастанием степени ожирения уровень С-пептида увеличивался, что согласуется с данными других исследователей [7]. СРБ рассматривают как вторичный гуморальный медиатор синдрома системного воспалительного ответа. Повышение уровня СРБ наблюдается при появлении в организме бактерий и вирусов, индуцирует вялотекущее воспаление, а также коррелирует со степенью тяжести метаболических нарушений [1].

Оценивая показатели гуморального иммунитета, мы выявили лишь повышенные уровни IgM: у $28,57 \pm 9,03\%$ пациенток I группы, у $14,08 \pm 4,12\%$ женщин II-A группы и у $28,0 \pm 5,36\%$ II-B группы. У лиц II-A группы частота обнаружения повышенных значений IgM достоверно ниже, чем у лиц I ($p < 0,04$). Эти данные согласуются с результатами исследований других ученых [2].

Наличие у женщины кольпитов нарушает иммунологический гомеостаз. Вместе с тем и само ожирение влечет за собой шлейф метаболических нарушений, которые отрицательно влияют на иммунную систему организма [8]. В результате исследования цитокинового профиля нами отмечены достоверные отличия уровней цитокинов у женщин II группы в сравнении с таковыми у лиц I группы. Так, у 35 женщин из 81 обследуемой диагностировано повышение уровня цитокинов. Лидирующее место принадлежит уровню IL-8. Его повышение отмечено в I группе у $22,72 \pm 8,93\%$ женщин, во II-A группе — у $47,72 \pm 7,52\%$ и во II-B — у $47,36 \pm 11,45\%$. Уровень провоспалительного цитокина IL-8 во II группе был достоверно выше, чем в I ($p < 0,01$). Увеличение концентрации INF- γ отмечено у $9,09 \pm 3,25\%$ пациенток I группы, у $25,00 \pm 4,54\%$ II-A группы и у $10,52 \pm 2,86\%$ II-B соответ-

ственно. Противовоспалительный цитокин IL-10 был повышен лишь у трех женщин, из них одна относилась к I группе и две — к II. Концентрация TNF- α была повышена только у двух женщин II группы. Сочетанное повышение уровней IL-8 и INF- γ наблюдалось у 7 человек, из которых 2 женщины относились к I группе и 5 — к II.

По данным ряда авторов определение уровня цитокинов в сыворотке крови позволяет судить о наличии системных изменений при наличии локального очага воспаления [3]. Вместе с тем синдром системного воспалительного ответа может быть связан не только с тяжелыми инфекциями, но и с активацией условно-патогенной микрофлоры.

Оценка состояния влагалищного биотопа, уровней иммуноглобулинов, С-пептида и цитокинов в сопоставлении с клиническими проявлениями повышает информативность микробиологического метода в прогнозировании состояния репродуктивного здоровья.

Известно, что заболевания любой этиологии являются проявлением напряженной адаптации или дисадаптации в организме и ожирение не является исключением [5].

Таким образом, результаты исследований продемонстрировали непосредственную связь нарушений микробиоценоза влагалища с избыточной массой тела. Установлено, что степень дисбиотических изменений во влагалище зависит от массы тела и носит разнонаправленный характер. У женщин с ожирением частота встречаемости неспецифического кольпита выше в 1,4 раза, а специфического — в 2—4 раза в сравнении с лицами с нормальным весом. У каждой 2-й женщины с ожирением высевались микроорганизмы кишечной группы, а абсолютный патоген *Staph. haemolyticus* был обнаружен лишь у лиц с ожирением. У женщин с ожирением и нарушением микробиоценоза влагалища в 3 раза чаще, по сравнению с лицами с нормальной массой тела, были повышены маркеры системной воспалительной реакции: С-пептид, IL-8, INF- γ .

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Вельков В.В. С-реактивный белок: новые возможности для лабораторной диагностики // Лаборатория. Журнал для врачей. — 2006. — № 3. — С. 6—10.
- [2] Забелина В.Д., Земсков В.М., Мкртумян А.М. и др. Особенности состояния иммунной системы у больных с метаболическим синдромом // Терапевтический архив. — 2004. — № 5. — С. 66—72.
- [3] Инфекции в акушерстве и гинекологии / Под ред. О.В. Макарова, В.А. Алёшкина, Т.Н. Савченко. — М.: МЕДпресс-информ, 2007. — 464 с.
- [4] Серов В.Н. Метаболический синдром: гинекологические проблемы // Акушерство и гинекология. — 2006. Приложение. — С. 9—10.
- [5] Серов В.Н., Кан Н.И., Богданова Е.А. и др. Ожирение и здоровье женщины. — М.: ГУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН, 2005. — 184 с.
- [6] Сидорова И.С., Боровкова Е.И. Микрофлора половых путей у женщин репродуктивного возраста. — М.: Практическая медицина, 2007. — 80 с.

- [7] Трошина И., Гагина Т., Петров И. и др. Дисбаланс иммунной системы и особенности клинического течения ОРЗ у больных с метаболическим синдромом // Врач. — 2008. — № 3. — С. 66—68.
- [8] Vardhan S., Delaney M.L., Witkin S.S. et al. TNFA-308G> A polymorphism influences the TNF-alfa response to altered vaginal flora // Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. — 2006 Nov.

INTERRELATION OF INFRINGEMENTS OF MICROFLORAE OF VAGINAE AND FEATURES OF CHANGE OF MECHANISMS OF IMMUNOREACTIVITY AT WOMEN WITH ADIPOSITY

N.I. Kan

Department of Family Medicine and Post-Diploma Education
Faculty of post-graduate additional higher nurse education
Ulyanovsk State University
UME and PhC. Architect Livchaka str., 2, Ulyanovsk, Russia, 430000

O.I. Ivandeyeva, L.N. Vanina

Gynecologic branch
State central Clinical Hospital
Lihachyova str., 12, Ulyanovsk, Russia, 432026

We have examined 166 women in the age of 17 to 44 years old. 2 clinical groups were formed: the basic one was 96 women ($IMB > 28 \text{ kg/m}^2$) and the control group of 70 women ($IMB < 28 \text{ kg/m}^2$). Bacteriological and immunological methods were applied while research. It is stated that women with IMB more than 28 kg/ml actually more often had nonspecific vaginitis, bacterial vaginosis, and ureaplasmas, representatives of intestinal group of microorganisms (*Enterococcus*, *E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus*). Also, women with IMB more than 28 kg/ml actually had higher level of C-peptid; and while making the correlation analysis high positive correlation dependence between a degree of adiposity and antibodies (IgM and IgA) and a degree of adiposity was revealed. Women with IMB more than 28 kg/ml and infringement of vaginas microflorae had 3 times more markers of system inflammatory reaction: C-peptid, IL-8, INF- γ .

Key words: immunities, vaginas micro florae, obesity.