

ЭНДОТОКСИНОВАЯ АГРЕССИЯ В ПАТОГЕНЕЗЕ ЖЕНСКОГО БЕСПЛОДИЯ НА ФОНЕ ХРОНИЧЕСКИХ ГИНЕКОЛОГИЧЕСКИХ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Впервые изучена динамика изменения интегральных показателей концентрации эндотоксина и активности антиэндотоксинового иммунитета в сыворотке крови у ряда пациенток репродуктивного возраста с женским бесплодием на фоне хронических воспалительных гинекологических заболеваний. В результате проведенного исследования было обнаружено участие хронической эндотоксиновой агрессии (кишечного происхождения) в патогенезе изучаемой патологии. Использование «антиэндотоксиновой составляющей» в комплексной терапии больных позволило значительно повысить эффективность лечения женского бесплодия и хронического воспаления, что свидетельствует о важной роли бактериальных липополисахаридов в патогенезе изучаемой патологии.

Введение

Последние десятилетия характеризуются устойчивой тенденцией роста числа хронических воспалительных гинекологических заболеваний (ХВГЗ) и обусловленного ими женского бесплодия, которым страдают до 25 % женщин детородного возраста [1–3]. Причиной развития ХВГЗ, гестозов, эклампсии, внутриутробной гибели плода и, возможно, неразвивающейся беременности может быть эндотоксиновая агрессия (ЭА) [4, 5]. Доказано участие кишечного эндотоксина (ЭТ), представляющего из себя липополисахарид (ЛПС) грамотрицательных бактерий, в патогенезе гестозов и эклампсии [4, 6–8]. Кроме того, установлена прямая зависимость между концентрацией кишечного ЛПС в общем кровотоке новорожденных детей и недостаточностью антиэндотоксинового иммунитета (АЭИ), с одной стороны, и развитием ранних реакций адаптации, антифосфолипидного синдрома и септических состояний у новорожденных детей – с другой [6, 8–15].

Эндотоксиновая агрессия – это патологический процесс, обусловленный избытком ЛПС в системном кровотоке и относительной или абсолютной недостаточностью АЭИ, который имеет клиническую и лабораторную манифестацию и трансформируется в ту или иную нозологическую форму заболевания в силу генетической и(или) приобретенной предрасположенности» [10].

По мнению М. Ю. Яковлева [3, 8, 10, 16–20], основными причинами развития ЭА являются:

- стресс, который обуславливает дополнительный сброс порталной крови по шунтам (минуя печень) в общую гемоциркуляцию;
- недостаточность печеночного барьера, которая может быть прямым следствием нарушения метаболической, фагоцитарной и выделительной функций печени;
- нарушение кишечного барьера, наиболее частой причиной которого являются дисбиотические процессы, а также инфекция (в том числе вирусная) и «раздражающие» факторы, усиливающие моторику;
- иммунодефицитные состояния (которые, в свою очередь, могут быть и прямым следствием ЭА), поскольку вектор биологического действия ЛПС

(полезный или патогенный) определяется не только концентрацией его в кровотоке, но и активностью АЭИ;

– недостаточность ЭТ-выделяющих органов и систем (в первую очередь почек и печени).

Наиболее частыми клиническими проявлениями ЭА являются субфебрилитет и лихорадка (ЛПС – эксклюзивной носитель пирогенности), атеросклероз и аллергозы, гестозы и ранние реакции адаптации новорожденных [10]. Среди лабораторных манифестов ЭА наиболее частым является лейкоцитоз, поскольку ЭТ активирует миелоцитарный росток, который при истощении костного мозга сменяется лейкопенией [19]. Патогномичным лабораторным признаком ЭА является наличие избытка ЛПС в общем кровотоке ($>1,0$ EU/ml), который в зависимости от состояния АЭИ обуславливает ее течение (острое или хроническое). Для острой ЭА характерны высокие показатели гуморального звена АЭИ при отсутствии резервов связывания ЭТ гранулоцитами, тогда как хроническая сопровождается угнетением гуморального звена при относительно сохранном (хотя и угнетенном) гранулоцитарном [21].

Основополагающим в механизме участия кишечного ЛПС в патогенезе синдромов является способность ЭА обуславливать аутоагрессивность ПЯЛ и вызывать извращенную реакцию со стороны адаптивного иммунитета, направленную против собственных антигенов, которая может завершаться SIR-синдромом и полиорганной недостаточностью [20].

Целью настоящего исследования явилось определение возможной роли ЭА в патогенезе бесплодия на фоне ХВГЗ.

Материал и методы

Для определения концентрации ЛПС в системном кровотоке использован «Микро-ЛАЛ-тест» (в адаптированной к клиническим условиям модификации), который основан на способности гемолимфы рачка *Limulus polyphemus* коагулировать при контакте с ЛПС любого происхождения. Единицей измерения является пг/мл или EU/мл (международная единица активности).

Оценка антиэндотоксинового иммунитета состояла из определения гранулоцитарного звена («ЛПС-тест-ИФА»), выявления в мазках крови ЭТ, связанного с гранулоцитами при помощи антител (АТ) к наиболее общей антигенной детерминанте ЭТ – гликолипиду полисахарида (ГЛП). При помощи этого метода представляется возможным выявлять ЛПС любого происхождения. Единицей измерения является процент ЭТ-позитивных ПЯЛ в периферической или венозной крови (колеблется в интервале от 3 до 8 %).

Гуморальное звено антиэндотоксинового иммунитета определяли по титрам антител к ГЛП и общему антигену энтеробактерий (ОАЭ) методом «СОИС-ИФА» (в условных единицах оптической плотности). Титры АТ к ГЛП колеблются в интервале от 190 до 210, а к ОАЭ – от 390 до 410 у.е.О.П.

В исследовании приняли участие 80 женщин в возрасте от 20 до 45 лет (средний возраст $25,5 \pm 1,3$ года), которые были больны ХВГЗ (64 человека) и бесплодием (16 человек). Три пациентки страдали первичным бесплодием и тринадцать – вторичным.

Основной нозологической формой ХВГЗ явились воспалительные заболевания придатков матки у 55 (68,8 %) пациенток, из них с поражением левого яичника – у 17 (21,3 %), правого – у 13 (16,3 %), обоих яичников –

у 14 (17,5 %) и хроническим сальпингоофоритом у 11 (13,8 %) женщин. Среди 80 пациенток у 15 (18,8 %) выявлено хроническое воспаление матки и у 11 (13,8 %) – хроническое воспаление влагалища.

Все больные обратились в клинику с жалобами на боли внизу живота, плохое самочувствие, дизурические расстройства и наличие патологических выделений из половых путей.

Основным клиническим симптомом у подавляющего большинства пациенток (76, или 96 %) был болевой. При влагалищном исследовании наиболее часто определялись следующие симптомы: болезненность при движении за шейку матки, болезненность или чувствительность придатков матки, «пастозность» или наличие пальпируемого образования придатков матки, различного характера патологические выделения из влагалища. У 9 больных на момент обращения в клинику института имелась субфебрильная температура ($37,4 \pm 0,5^\circ\text{C}$), у остальных пациенток при наличии клинических и достоверных лабораторных признаков воспалительного процесса в малом тазу повышения температуры тела не отмечалось.

Продолжительность заболеваний у наших пациенток составляла от 1 года до 11 лет. Антибактериальную терапию в анамнезе получало большинство пациенток – 71 (89 %) женщина.

В результате комплексного обследования больных у 33 (41,3 %) пациенток был выявлен спаечный процесс в малом тазу, у 42 (52,5 %) женщин имелся хронический эндоцервицит, бактериальный вагиноз, эндометрит, параметрит, кольпит. Наличие соматических заболеваний отмечено у 33 (41,3 %) больных, среди которых преобладали воспалительные заболевания мочеполовой системы и дисбактериоз кишечника. У 40 (50 %) женщин в наружных половых органах при помощи ПЦР-диагностики было выявлено наличие атипичной микрофлоры: уреаплазмы, гарднереллы, микоплазмы, урео-микоплазмы, хламидии и вирус простого герпеса. Чаще (у 33 (41,3 %) больных) выявлялась смешанная инфекция (уреаплазмоз с гарднереллезом, хламидиозом, микоплазмозом, простым герпесом).

Среди 80 больных только у 4 (5 %) пациенток диагностирована одна нозологическая форма, а у остальных – от одного до шести разнообразных сопутствующих заболеваний. У большинства (57, или 71,3 %) женщин с ХВГЗ имелись от двух до четырех сопутствующих заболеваний, которые могли утяжелять течение основного заболевания.

При оценке микробного пейзажа влагалища по степени чистоты у шести пациенток он соответствовал II степени, у 74 – III степени. Видовой состав микробиоценоза влагалища и цервикального канала больных женщин характеризовался преобладанием доли коккобациллярной флоры и гарднерелл.

Результаты исследования и их обсуждение

В результате проведенного (при помощи «Микро-ЛАЛ-теста») исследования было обнаружено, что концентрация ЭТ в системном кровотоке у всех больных с ХВГЗ и бесплодием значительно превышает верхнюю границу (до 1,0 EU/мл) нормативных показателей физиологической нормы (табл. 1).

У 7 (8,75 %) женщин концентрация составила от 1,25 до 2,0 EU/мл, у 37 (58,75 %) – от 2,25 до 4,5 EU/мл и у 36 (45 %) – от 5,0 до 8,2 EU/мл. Средние показатели концентрации ЛПС у больных с ХВГЗ в 19–22 раза превышают физиологическую норму (табл. 2).

Таблица 1

Показатели концентрации эндотоксина
и частота его обнаружения у больных с ХВГЗ до лечения

	Концентрация эндотоксина в общем кровотоке, EU/мл						
Показатели	1,25–2,0	2,25–2,8	3,0–3,7	4,0–4,5	5,0–5,6	6,0–8,2	Всего
Количество	7	14	23	10	13	13	80
Процент	8,75	17,5	28,75	12,5	16,25	16,25	100
Показатели физиологической нормы: от 0 до 1,0 EU/мл							

Таблица 2

Средние показатели концентрации ЛПС у больных с ХВГЗ

	Нозологическая форма хронического заболевания		
	Аднексит и сальпингоофорит	Эндометрит	Кольпит
Средние показатели концентрации эндотоксина, EU/мл	4,04 ± 0,24	4,18 ± 0,36	3,69 ± 0,46
Отклонение показателей от нормы, t-критерий	15,27 $p < 0,001$	19,91 $p < 0,001$	16,68 $p < 0,001$
Нормативные показатели концентрации эндотоксина: 0,19±0,03 EU/мл			

Следует отметить тот факт, что у больных с бесплодием на фоне ХВГЗ концентрация ЭТ в общем кровотоке имела тенденцию к увеличению. Это касается в первую очередь первичного бесплодия (табл. 3).

Таблица 3

Концентрация ЛПС в общем кровотоке женщин с бесплодием

	Больные с женским бесплодием на фоне ХВГЗ		
	Первичное, $n = 3$	Вторичное, $n = 13$	Все, $n = 16$
Концентрация эндотоксина, EU/мл	6,60±0,81	4,30±0,45	4,73±0,45
Отклонение показателей от нормы, t-критерий	$t = 6,70$ $p < 0,001$	$t = 18,00$ $p < 0,001$	$t = 18,06$ $p < 0,001$
Нормативные показатели концентрации эндотоксина: 0,19±0,03 EU/мл			

Результаты исследования интегральных показателей гуморального звена АЭИ у больных ХВГЗ представлены в табл. 4. Они свидетельствуют об отсутствии реакции иммунной системы на избыток ЛПС, что может быть следствием либо истощения иммунитета, либо развития эндотоксиновой толерантности.

В табл. 5 приведены результаты исследования гранулоцитарного звена АЭИ, которые свидетельствуют об угнетении и этого звена АЭИ. Необходимо отметить, что у пациенток с бесплодием отмечено снижение в два раза показателей гранулоцитарного звена АЭИ по сравнению с больными с ХВГЗ, что указывает на более выраженное истощение антиэндотоксинового иммунитета.

Несмотря на значительное повышение концентрации ЛПС в общем кровотоке больных с ХВГЗ, только у 9 из них температура была повышена,

причем незначительно. Это свидетельствует о наличии у пациенток эндотоксической толерантности (утрате способности организма повышать температуру тела в ответ на избыток ЭТ в гемодинамике) и хроническом течении ЭА. В этой связи нам представилось интересным проследить возможную взаимосвязь между концентрацией ЛПС в общем кровотоке и температурой тела (табл. 6).

Таблица 4

Титры антиэндотоксиновых антител у больных с ХВГЗ
и бесплодием на фоне ХВГЗ

Исследуемые группы	Титры антиэндотоксиновых антител, у.е.О.П.	
	к Re-ГЛП	к ЛПС E. coli 014
Больные ХВГЗ, $n = 64$	138,2±12,2*	353,3±17,6
Больные с бесплодием на фоне ХВГЗ, $n = 16$	113,8±9,9*	415,7±22,3
Условно здоровые волонтеры, $n = 30$	198,87±0,60	399,33±0,70

Примечание. * – значимые различия показателей между исследуемыми группами ($p < 0,05$).

Таблица 5

Показатели гранулоцитарного звена антиэндотоксинового иммунитета
у больных с ХВГЗ и бесплодием

Исследуемые группы	Содержание ЛПС-позитивных гранулоцитов, %		Резервы связывания ЭТ гранулоцитами, %
	in vivo	in vivo+in vitro	
Больные с хроническими воспалительными заболеваниями органов малого таза, $n = 64$	1,9±0,5*	2,9±0,4*	0,9±0,4*
Больные с бесплодием, $n = 16$	0,9±0,2*	1,3±0,1*	0,4±0,1*
Условно здоровые волонтеры, $n = 30$	3,5±0,4	8,6±0,5	5,1±0,3

Примечание. * – значимые различия показателей между исследуемыми группами ($p < 0,05$).

Таблица 6

Прямая взаимосвязь между концентрацией эндотоксина
в общем кровотоке и температурой тела у женщин с ХВГЗ

Исследуемые параметры	Средние показатели, $M \pm m$		Величина t-критерия
	Нормальная температура тела, $n = 71$	Субфебрильная температура тела, $n = 9$	
Температура тела	36,49±0,02**	37,3±0,21***	7,61
Концентрация ЛПС, ЕУ/мл	4,11±0,23***	7,32±0,57***	3,48
Средние нормативные показатели концентрации ЛПС: 0,19 ± 0,03 ЕУ/мл			

Примечания: * – показатели, достоверно отличающиеся от нормативных ($p < 0,001$); ** – показатели, достоверно отличающиеся в группах ($p < 0,001$).

Результаты проведенного анализа свидетельствуют о наличии прямой зависимости между изучаемыми показателями, об участии ЭТ в процессах

терморегуляции и хронической ЭА в патогенезе субфебрилитета. Более того, столь высокое содержание ЛПС в общем кровотоке вызывает лишь незначительную пирогенную реакцию (а не лихорадку), что свидетельствует о наличии у всех пациенток эндотоксиновой толерантности, прямым следствием которой может быть частичная утрата ЭТ активирующей иммунитет способности и, как следствие, развитие вторичного иммунодефицита и хронизации воспалительного процесса. Вместе с тем хроническая ЭА способна обуславливать гиперергическую и аутоагрессивную реакцию иммунитета, которая может быть причиной невынашивания плода и бесплодия. Средние показатели концентрации ЛПС у пациенток с бесплодием значительно выше, чем у пациенток с ХГВЗ.

Следовательно, у всех женщин данных групп имела место ЭА, наиболее выраженная у больных с бесплодием на фоне ХГВЗ. ЭА носила хронический характер, у 71 пациентки имелась эндотоксиновая толерантность, у 9 больных (с субфебрилитетом) она преодолевалась более высоким содержанием ЛПС в общем кровотоке, хроническое течение ЭА сменялась подострым.

В результате проведенного исследования этиологию ЭА представилось возможным выявить в 73,75 % наблюдений – у 59 из 80 женщин. В табл. 7 приведены средние показатели концентрации АТ к грамотрицательным бактериям у женщин, у которых в сыворотке крови количество АТ превышало нормативные более чем в три раза. Чаще всего причиной ЭА являются бактероиды (42,5 %) и кишечная палочка (36,25 %), тогда как клебсиелла, протей и синегнойная палочка наблюдаются в каждом четвертом случае. У 22 женщин было выявлено по одному этиологическому фактору развития ЭА, у 17 – по два, у 14 – по три, у двух – по четыре, а у четырех все пять грамотрицательных бактерий приняли участие в развитии ЭА.

Таблица 7

Этиология эндотоксиновой агрессии и концентрации антител к различным ЛПС

Этиологические факторы ЭА, число и процент больных с более чем трехкратным увеличением АТ, средние показатели концентрации антител в норме (мкг/мл)	Средние показатели концентрации антител в мкг/мл, количество наблюдений и процент от общей численности группы	
	Больные с ХГВЗ, <i>n</i> = 64	Больные с бесплодием, <i>n</i> = 16
Бактероиды <i>n</i> = 34, 42,50 %, 5,53±0,09	41,68±3,38** <i>n</i> = 27 (43,10 %)	59,56±9,48 <i>n</i> = 7 (40,91 %)
Кишечная палочка <i>n</i> = 29, 36,25 %, 13,76±0,18	108,75±17,32 <i>n</i> = 22 (34,48 %)	89,78±10,60 <i>n</i> = 7 (40,91 %)
Клебсиелла <i>n</i> = 13, 16,25 %, 24,99±0,40	116,0±17,11** <i>n</i> = 13 (22,41 %)	– <i>n</i> = 0 (0 %)
Протей <i>n</i> = 27, 33,75 %, 25,19±0,35	138,73±15,55 <i>n</i> = 17 (25,86 %)	101,50±83,42 <i>n</i> = 10 (54,55 %)
Синегнойная палочка <i>n</i> = 20, 25,00 %, 11,63±0,24	72,47±11,49* <i>n</i> = 17 (25,86 %)	48,2±5,62 <i>n</i> = 3 (22,73 %)

Примечания: * – значимые различия между показателями в группах ($p \leq 0,05$); ** – $p \leq 0,001$.

Вывод

В результате проведенных исследований выявлено, что у больных с ХВГЗ и бесплодием имеет место эндотоксиновая агрессия (характеризуется избыточной концентрацией бактериальных липополисахаридов грамотрицательной кишечной микрофлоры в общей гемодинамике и недостаточностью антиэндотоксинового иммунитета), которая, как правило, носит хронический характер, более выражена у пациенток с бесплодием и может быть непосредственной причиной развития изучаемой патологии. Последнее указывает патогенетический путь улучшения качества лечебного процесса ХВГЗ и бесплодия на фоне ХГВЗ, мотивирует разработку «антиэндотоксинового» направления терапии.

Таким образом, хроническая ЭА является важным звеном патогенеза женского бесплодия (как первичного, так и вторичного) на фоне ХГВЗ.

Список литературы

1. Факторы персистенции микрофлоры при воспалительных заболеваниях внутренних женских половых органов / О. В. Бухарин, О. Д. Константинова, С. В. Черкасов [и др.] // Вестник Российской ассоциации акушеров-гинекологов. – 1998. – № 3. – С. 45–51.
2. **Кисена, В. И.** Клинико-микробиологические и морфологические особенности нижних и верхних отделов половой системы у женщин с хроническими заболеваниями органов малого таза / В. И. Кисена, С. Н. Буянова, В. Ю. Канисеева // Рос. вестник акушерства и гинекологии. – 2002. – № 5. – С. 7–12.
3. **Краснопольский, В. И.** Гнойная гинекология : практическое руководство / В. И. Краснопольский, С. Н. Буянова, Н. А. Щукина. – М. : Медпресс, 2001. – 282 с.
4. Иммуноморфологическая диагностика эндотоксинемии в акушерско-гинекологической практике / В. Н. Серов, Е. В. Бондаренко, М. Ю. Яковлев [и др.] // Сборник трудов НИИЭиМ им. Н. Ф. Гамалеи АМН СССР. – М., 1987. – С. 128–131.
5. Endotoxin in Health and Diseases / Eds.: H. Brade, S. M. Opal, S. N. Vogel, D. C. Morrison. – N. Y. : New York-Basel, 1999. – 950 p.
6. Кишечный липополисахарид в патогенезе антифосфолипидного синдрома у матерей и их новорожденных детей / С. И. Лазарева, И. А. Аниховская, А. А. Марачев [и др.] // Бюллетень ВНИЦ РАМН. – 2005. – № 1. – С. 22, 23.
7. **Яковлев, М. Ю.** Эндотоксиновый шок / М. Ю. Яковлев // Казанский медицинский журнал. – 1987. – № 3. – С. 207–211.
8. **Яковлев, М. Ю.** Системная эндотоксинемия в физиологии и патологии человека : автореф. дис. ... доктора мед. наук. – М., 1993. – 55 с.
9. **Лазарева, С. И.** Роль эндотоксинемии в возникновении антифосфолипидного синдрома у новорожденных детей, родившихся от матерей с сердечно-сосудистой патологией : автореф. дис. ... канд. мед. наук / С. И. Лазарева. – М., 2002. – 22 с.
10. **Яковлев, М. Ю.** «Эндотоксиновая агрессия» как предболезнь или универсальный фактор патогенеза заболеваний человека и животных / М. Ю. Яковлев // Успехи совр. биологии. – 2003. – Т. 123. – № 1. – С. 31–40.
11. Показатели антиэндотоксинового иммунитета у новорожденных в норме и патологии / В. А. Таболин, Ю. Ф. Бельчик, Ж. Л. Чабаидзе [и др.] // Международный журнал иммунореабилитации. – 2000. – № 1. – С. 131–137.
12. Современные подходы к лечению токсико-септических состояний у новорожденных детей / В. А. Таболин, Ю. Ф. Бельчик, С. И. Лазарева [и др.] // Педиатрия. – 2002. – № 1. – С. 31–35.
13. Роль эндотоксина кишечной микрофлоры в развитии антифосфолипидного синдрома / В. А. Таболин, А. Я. Ильина, С. И. Лазарева [и др.] // Детская больница. – 2003. – № 3. – С. 39–43.

14. Антифосфолипидный синдром, возможная роль эндотоксиновой агрессии в патогенезе / В. А. Таболин, С. И. Лазарева, А. Я. Ильина [и др.] // Педиатрия. – 2001. – № 5. – С. 80–84.
15. **Уразаев, Р. А.** Эндотоксинемия в раннем периоде адаптации новорожденных и их матерей / Р. А. Уразаев, А. Н. Крупник, М. Ю. Яковлев // Казанский медицинский журнал. – 1992. – № 2. – С. 114–118.
16. **Опарина, О. Н.** Роль эндотоксина кишечной микрофлоры в адаптации к физическим нагрузкам : автореф. дис. ... доктора биол. наук. – М., 2005. – 40 с.
17. **Яковлев, М. Ю.** Роль кишечной микрофлоры и недостаточность барьерной функции печени в развитии эндотоксинемии и воспаления / М. Ю. Яковлев // Казанский медицинский журнал. – 1988. – № 5. – С. 127, 128.
18. **Яковлев, М. Ю.** Элементы эндотоксиновой теории физиологии и патологии человека / М. Ю. Яковлев // Физиология человека. – 2003. – Т. 29. – № 4. – С. 98–109.
19. **Яковлев, М. Ю.** Кишечный липополисахарид: системная эндотоксинемия – эндотоксиновая агрессия – SIR-синдром и полиорганная недостаточность как звенья одной цепи / М. Ю. Яковлев // Бюллетень ВНИЦ РАМН. – 2005. – № 1. – С. 15–18.
20. **Яковлев, М. Ю.** Кишечный эндотоксин – SIRS – полиорганная недостаточность / М. Ю. Яковлев // Труды II съезда РОП. – М., 1999. – Т. 1. – С. 437–440.
21. Кишечный эндотоксин в регуляции системы гемостаза и патогенезе ДВС-синдрома / М. В. Мешков, И. А. Аниховская, М. М. Яковлева [и др.] // Физиология человека. – 2005. – № 6. – С. 131–136.