

# Диагностическое значение некоторых острофазных белков при гнойно-воспалительных заболеваниях придатков матки

Шрамко С.В.<sup>1</sup>, Архипова С.В.<sup>2</sup>, Баженова Л.Г.<sup>2</sup>, Зорина Р.М.<sup>2</sup>

## Diagnosis value of some acute-phase proteins in purulent-inflammatory diseases of uterine appendages

*Shramko S. V., Arkhipova S. V., Bazhenova L. G., Zorina R. M.*

<sup>1</sup> Городская клиническая больница № 1, г. Новокузнецк

<sup>2</sup> ГОУ ДПО ГИУВ, г. Новокузнецк

© Шрамко С.В., Архипова С.В., Баженова Л.Г., Зорина Р.М.

Проведено исследование концентрации белков острой фазы  $\alpha$ -2-макроглобулина (МГ) и лактоферрина (ЛФ) в сыворотке крови 78 женщин с различными формами воспалительных процессов придатков матки. Коэффициент МГ/ЛФ рассматривался как дополнительный критерий наличия гнойно-некротической деструкции тканей и выбора тактики лечения при воспалительных процессах придатков матки. Содержание МГ определялось методом ракетного иммунофореза с использованием моноспецифической антисыворотки к данному белку, содержание ЛФ — методом твердофазного иммуноферментного анализа. Консервативная терапия проводилась при значении коэффициента МГ/ЛФ более единицы. При значении данного коэффициента менее единицы выполнялось оперативное лечение. Использование коэффициента МГ/ЛФ в качестве диагностического критерия наличия деструкции в придатках матки при воспалительных процессах позволило оптимизировать выбор лечебной программы.

Ключевые слова: гнойно-некротическая деструкция, tuboovarialный абсцесс, белки острой фазы,  $\alpha$ -2-макроглобулин, лактоферрин, коэффициент МГ/ЛФ.

We investigated concentrations of acute-phase proteins  $\alpha$ -2-macroglobulin (MG) and lactoferrin (LF) in blood serum of 78 women with various types of uterine appendages inflammatory processes. Coefficient MG/LF was used as an additional diagnostic criterion of purulent-necrotic destruction of organs and tissues and allowed us to choose proper treatment options. MG values were assessed by method of rocket immune electroforesis using monospecific antiserum to the given protein, LF level was assessed by enzyme linked immunoassay based method (ELISA). Standard was performed when coefficient MG/LF was greater than 1, and if value of coefficient MG/LF was less than 1, we performed surgical treatment. Using coefficient MG/LF as a diagnostic criterion of existence of organic destruction in uterine appendages allowed us to optimize the selection of treatment program.

**Key words:** purulent-necrotic destruction, tube-ovarian abscess, acute-phase proteins,  $\alpha$ -2-macroglobulin, lactoferrin, MG/LF coefficient.

УДК 618.13-002.3-07:577.15

### Введение

Воспалительные заболевания органов малого таза представляют серьезную проблему, так как занимают первое место в структуре гинекологических патологий, при этом пик заболеваемости приходится на репродуктивный период [8]. На долю гнойных форм воспалительных заболеваний придатков матки, по данным литературы, приходится от 4 до 10% всех воспалительных поражений внутренних половых органов [11]. Основным методом лечения гнойных сальпингоофоритов в настоящее время является хирургический. Высокий удельный вес радикальных операций с последующей утратой детородной и менструальной функций у жен-

щин молодого возраста ставит проблему лечения осложненных форм в разряд не только медицинских и социально-экономических, но и демографических.

Трудности диагностики и выбора оптимальной программы лечения во многом связаны с полиморфизмом клинической симптоматики, а также запоздалой и непрофильной госпитализацией [11]. По мнению ряда авторов, даже при тщательной оценке клинико-лабораторных данных вероятность ошибочного диагноза высока и составляет 21,73% [11].

Широкая распространенность гнойных форм воспаления придатков матки наряду с отсутствием прямой зависимости между глубиной морфологических изменений и острой клинической симптоматикой затрудняет диагностику и вы-

бор оптимальной программы лечения. Вариабельность симптомов, свойственная современному течению гнойных сальпингооофоритов, высокий удельный вес стертых, атипичных форм представляют особый интерес и побуждают к поиску объективных критериев деструкции тканей и необратимости процессов.

Особенностью большинства белков острой фазы (БОФ) является их неспецифичность. В то же время высокая чувствительность выгодно отличает их от других используемых в клинике маркеров воспаления, таких как скорость оседания эритроцитов, количество лейкоцитов, сдвиг лейкоцитарной формулы. Неспецифичность БОФ ограничивает их диагностическую значимость, вместе с тем одновременное измерение концентрации нескольких белков с различной биологической функцией выявляет некоторые закономерности, значение которых трудно переоценить [13].

К числу острофазных белков относится  $\alpha$ -2-макроглобулин (МГ), обладающий антипротеазной активностью в отношении эластазоподобных и химотрипсиноподобных протеиназ. Белок является важнейшим фактором защиты соединительной ткани, обеспечивая значительную часть антипротеиназной активности крови. Повышение концентрации МГ при воспалительных процессах обеспечивает благоприятный исход, тогда как снижение содержания белка в сыворотке крови является плохим прогностическим признаком и указывает на срыв компенсаторных и защитных механизмов [1].

Другой острофазный белок — лактоферрин (ЛФ) — представляет собой железосвязывающий гликопротеин, выступающий протектором тканей от повреждающего действия гидроксильных радикалов [17]. Он опосредует реакции поверхностного натяжения на клеточных мембранах и силы отталкивания между ними [16]. Биологическая роль этого эффекта заключается в удержании нейтрофилов в воспалительном очаге. При чрезмерно длительной персистенции нейтрофильной фазы возникает реальная угроза гнойного расплавления ткани и развития абсцессов [9]. Высокая концентрация ЛФ, возможно, влияет на смену клеточных фаз в очаге острого воспаления, замедляя смену полиморфноядерных лейкоцитов популяцией моноцитов — макрофагов. По мнению ряда исследователей, ЛФ является высокочувствительным маркером любого воспалительного процесса.

Все вышеперечисленное, а также отсутствие в литературе подобных сообщений послужило предпосылкой для настоящего изучения концентраций данных острофазных белков в сыворотке крови, а также закономерности их соотно-

шений у женщин с различными формами воспаления придатков матки.

## Материал и методы

Изучено содержание МГ и ЛФ у 23 здоровых женщин и 78 пациенток гинекологического стационара с воспалительными заболеваниями придатков матки. Возраст обследуемых женщин — от 16 до 50 лет.

Группу с гнойно-некротической деструкцией в придатках матки составили 47 женщин, 23 из них — с клиническими признаками перитонита и пельвиоперитонита. При этом tuboовариальный абсцесс с одновременной деструкцией в маточной трубе и яичнике был обнаружен в 6 случаях, в 22 случаях пиосальпинкс сочетался с оофоритом, периоофоритом, воспалительными кистами яичника, в 19 случаях абсцесс яичника, или пиовар, сочетался с хроническим воспалительным процессом в маточной трубе: нодозным сальпингитом, перисальпингитом.

Группу без гнойно-некротической деструкции в придатках матки составила 31 женщина, у 17 из которых воспалительный процесс осложнился пельвиоперитонитом либо перитонитом.

Содержание МГ в сыворотке крови определялось методом ракетного иммунофореза с использованием моноспецифической антисыворотки к данному белку [5]. Уровень ЛФ определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа [7]. Для статистической обработки полученных результатов использовали лицензионную версию сертифицированной программы InStat 2.0 («Sigma», США). Данная программа представляет собой пакет основных методов параметрической и непараметрической статистики, позволяющий обрабатывать сравниваемые группы последовательно при помощи нескольких критериев и посттестов. Это существенно повышает достоверность полученных закономерностей, что полностью отвечает современным методам доказательной медицины.

Параметры, приводимые в работе, имеют следующие обозначения:  $\bar{X}$  — среднее значение;  $m$  — ошибка среднего;  $n$  — объем анализируемой выборки,  $p$  — достигнутый уровень значимости. Проверка нормальности распределения признаков выполнялась с использованием критерия Колмогорова—Смирнова, критическое значение уровня значимости равно 0,05.

## Результаты

В результате проведенного исследования установлено, что в случаях с неосложненными воспалительными процес-

сами содержание МГ оставалось неизменным, а уровень ЛФ увеличивался на 32% в сравнении со здоровыми женщинами ( $p = 0,03$ ) (таблица). При хронических гнойно-деструктивных процессах (тубоовариальные абсцессы без перфорации и вовлечения соседних органов) содержание МГ также практически не изменялось, а концентрация ЛФ резко возрастала (на 96%) по сравнению с показателями здоровых женщин ( $p = 0,004$ ). У больных с острыми воспалительными процессами без деструкции в органах, осложненными пельвиоперитонитом, сывороточные уровни МГ и ЛФ одновременно статистически значимо увеличивались, при этом МГ на 42% ( $p = 0,03$ ), а ЛФ — на 270% ( $p = 0,0001$ ) в сравнении со здоровыми женщи-

нами и ЛФ на 180% ( $p = 0,0004$ ) в сравнении с неосложненными воспалительными процессами. При перфорации абсцесса и излитии гнойного содержимого в брюшную полость (перитонит и гнойно-некротическая деструкция) концентрация МГ, напротив, статистически значимо снижалась на 20% ( $p = 0,04$ ) и 28% ( $p = 0,008$ ), а содержание ЛФ увеличивалось на 225 и 146% в сравнении с группами здоровых женщин и с неосложненными воспалительными процессами соответственно ( $p = 0,0001$ ).

Ретроспективная оценка соотношения концентраций изучаемых белков выявила существенные закономерности. Отношение концентраций МГ и ЛФ (коэффициент МГ/ЛФ) коррелировало с тяжестью и распространенностью процесса. При отсутствии гнойно-некротической деструкции и вовлечении соседних органов в воспалительный процесс значение коэффициента МГ/ЛФ было более единицы. При локализованных гнойниках без перфорации и вовлечения соседних органов значение коэффициента МГ/ЛФ было близко к единице. При процессах, осложненных перитонитом, значение коэффициента было менее единицы. Данное исследование показало, что снижение значения коэффициента МГ/ЛФ сопровождалось увеличением тяжести процесса и степени его распространенности. Кроме того, ретроспективный анализ позволил установить, что значение коэффициента было сопряжено с определением срока и объема оперативного вмешательства.

Содержание белков острой фазы (МГ и ЛФ) в сыворотке крови женщин с различными формами воспалительных процессов придатков матки

| Группа обследованных больных  | МГ, г/л                             |           | ЛФ, мкг/мл                        |           | Коэффициент МГ/ЛФ                   |           |
|---|-------------------------------------|-----------|-----------------------------------|-----------|-------------------------------------|-----------|
|   | $X \pm m$                           | 95%-й ДИ  | $X \pm m$                         | 95%-й ДИ  | $X \pm m$                           | 95%-й ДИ  |
| Здоровые женщины  | $n = 23$<br>$2,29 \pm 0,11$         | 2,06–2,52 | $n = 23$<br>$1,40 \pm 0,08$       | 1,23–1,57 | $n = 23$<br>$1,70 \pm 0,11$         | 1,47–1,92 |
| Неосложненные воспалительные процессы (без деструкции, без перитонита)  | $n = 14$<br>$2,53 \pm 0,15^3$       | 2,21–2,85 | $n = 13$<br>$1,85 \pm 0,17^{3,1}$ | 1,48–2,22 | $n = 13$<br>$1,59 \pm 0,21^{3,2}$   | 1,14–2,05 |
| Воспалительный процесс, осложненный пельвиоперитонитом (без деструкции) | $n = 17$<br>$3,26 \pm 0,32^{3,2,1}$ | 2,56–3,94 | $n = 17$<br>$5,20 \pm 0,71^{3,1}$ | 1,48–2,22 | $n = 15$<br>$0,76 \pm 0,17^{3,1}$   | 0,41–1,11 |
| Тубоовариальный абсцесс без перитонита (деструкция)                     | $n = 24$<br>$2,67 \pm 0,17^3$       | 2,30–3,03 | $n = 24$<br>$2,74 \pm 0,43^{3,1}$ | 1,83–3,66 | $n = 23$<br>$1,02 \pm 0,14^{3,2,1}$ | 0,74–1,31 |
| Тубоовариальный абсцесс с перитонитом (деструкция)                      | $n = 23$<br>$1,83 \pm 0,16^{3,2,1}$ | 1,49–2,18 | $n = 23$<br>$4,55 \pm 0,39^{3,1}$ | 3,75–5,35 | $n = 22$<br>$0,48 \pm 0,08^{3,1}$   | 0,31–0,65 |

Примечание. ДИ — доверительный интервал.

<sup>1</sup> Статистически значимые различия в сравнении с группой здоровых женщин ( $p < 0,05$ ).

<sup>2</sup> В сравнении между группами с деструкцией и без деструкции ( $p < 0,05$ ).

<sup>3</sup> В сравнении между группами с перитонитом и без перитонита ( $p < 0,05$ ).

По мере снижения коэффициента МГ/ЛФ сокращалось время предоперационной подготовки и расширялся объем опе-

ративного вмешательства. В группе женщин с тубоовариальными абсцессами без пельвиоперитонита, которым опе-

ративное лечение выполнялось эндоскопическим доступом после предоперационной подготовки в течение 24–48 ч, значение коэффициента МГ/ЛФ было близко к единице ( $1,02 \pm 0,14$ ). Объем оперативного вмешательства определялся интероперационно в зависимости от возраста пациентки, репродуктивной функции и степени поражения органов (сальпингоовариоадгезиолизис, опорожнение и дренирование гнойника, сальпинготомия, аднексэктомия с контуртубэктомией). В группе больных с острым сальпингооворитом, осложненным пельвиоперитонитом, оперативное лечение выполнялось через 3–6 ч с момента поступления пациентки в стационар эндоскопическим доступом в объеме санации и дренирования брюшной полости при условии отсутствия эффекта от проводимого консервативного лечения. У молодых женщин с невыполненной репродуктивной программой оперативное вмешательство проводилось сразу при поступлении в стационар после короткой предоперационной подготовки. В данной группе больных значение коэффициента МГ/ЛФ было менее единицы ( $0,76 \pm 0,17$ ). При тубоовариальных абсцессах с перфорацией и перитонитом оперативное лечение выполнялось после короткой предоперационной подготовки в течение 2 ч лапаротомным доступом в объеме пангистерэктомии. Значение коэффициента МГ/ЛФ при этом снижалось и составляло  $0,48 \pm 0,08$ .

## Обсуждение

Проведенное исследование показало, что при хронических гнойно-деструктивных процессах с формированием тубоовариальных абсцессов в виде осумкованных гнойников без перфорации содержание МГ в сыворотке крови мало отличалось от нормы, что может указывать на своевременную утилизацию и отсутствие накопления белка в крови. При острых воспалительных процессах придатков матки, осложненных пельвиоперитонитом, и без гнойно-некротической деструкции в органах содержание исследуемого белка повышалось. Поскольку ингибитор протеиназ  $\alpha$ -2-макроглобулин является важнейшим фактором защиты соединительной ткани от деструктивного воздействия эндогенных протеиназ — эластазы и коллагеназы нейтрофилов, повышение его уровня, вероятно, и обеспечивает надежную защиту тканей от деструктивного воздействия воспалительных агентов [1]. И, напротив, наличие очагов гнойного расплавления в тканях яичников и маточных труб в сочетании с перитонитом сопровождалось резким снижением МГ в сыворотке крови. Снижение содержания основного ингибитора протеиназ в крови может быть связано как с активным расходом этого белка на удаление протеиназ и других продуктов распада тканей, так и с одновременным блокированием его синтеза по

типу обратной связи [2, 6, 14, 15, 18]. Кроме того, низкое содержание МГ в группе больных с распространенным гнойно-деструктивным процессом может быть связано не только с разобщенностью процессов потребления и синтеза белка при длительно текущем заболевании, истощением резервного пула белка, но также с возможным генетически детерминированным дефицитом его синтеза у данной категории больных. В литературе имеются указания на связь между генетическим дефицитом ингибитора протеиназ  $\alpha$ -1-антирипсина и склонностью к деструктивным пневмониям, эмфиземе легких [1].

Полученные результаты исследования содержания ЛФ при воспалении придатков матки не противоречат данным отечественной и зарубежной литературы о повышении концентрации ЛФ при других воспалительных процессах. Определение концентрации ЛФ используется для достоверной оценки тяжести инфекционного поражения и прогнозирования послеродовых гнойно-септических осложнений [4]. При тяжелых эндометритах содержание ЛФ возрастает в 6–7 раз [10], при гнойных процессах в хирургической практике — в 10 раз [19, 20]. При перитоните повышение содержания ЛФ как маркера активации нейтрофилов считается хорошим прогностическим признаком, тогда как при неблагоприятном исходе неуклонное снижение ЛФ отмечается с первых суток заболевания [3].

Тактические подходы и алгоритм лечебных мероприятий при гнойно-воспалительных процессах придатков матки стандартны и описаны в литературе [8, 11], однако предложенный способ определения коэффициента МГ/ЛФ облегчает дифференциальную диагностику и выбор оптимальной программы лечения.

## Заключение

Таким образом, проведенное исследование показало, что лишь одновременное изучение концентраций белков с различной биологической функцией позволяет объективно оценить характер воспалительного процесса. С одной стороны, уровень МГ демонстрирует очевидную связь между степенью защищенности тканей и деструкцией в органах, с другой стороны, содержание ЛФ отражает распространенность процесса. Использование коэффициента МГ/ЛФ в практике позволяет расширить методы дифференциальной диагностики, предотвратить развитие тяжелых осложнений, обосновать выполнение органосохраняющих операций у женщин молодого возраста и оптимизировать выбор лечебной программы.

Литература

1. Веремеенко К.Н., Голобородько О.П., Кизим А.И. Протеолиз в норме и при патологии. Киев: Здоров'я, 1988.
2. Горин В.С., Серов В.Н., Ренге Л.В. Макроглобулины в диагностике и прогнозировании развития локализованных форм послеродовых гнойно-воспалительных заболеваний // Журн. акушерства и женских болезней. Спец. вып. к 200-летию Воен.-мед. академии. СПб., 1998. С. 108.
3. Григорьев Е.В., Чурляев Ю.А., Лыкова О.Ф. и др. Лабораторные маркеры системного воспаления при перитоните // 8-й Всерос. съезд анестезиологов-реаниматологов «Перитонит, сепсис, антибиотики в интенсивной терапии».
4. Дючева А.Н., Шипулин А.Н. Структура и функции человеческого лактоферрина, перспективы изучения в акушерстве // Акушерство и гинекология. 1991. №1. С. 6–9.
5. Зорин Н.А., Жабин С.Г., Лыкова О.Ф. и др. Белки плазмы и сыворотки крови доноров // Клинич. лаб. диагностика. 1992. №9–10. С. 13–15.
6. Климова И.И., Чирикова Т.С., Коньшева Т.В., Зорина Р.М. Ингибиторы протеиназ ( $\alpha$ -2-макроглобулин,  $\alpha$ -1-антитрипсин) в крови жителей Горного Алтая при хронических тонзиллитах и риносинуситах // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. 2004. Т. 3. №1. С. 33–36.
7. Коньшева Т.В., Лыкова С.Ф., Архипова С.В. и др. Иммуноферментный метод определения лактоферрина // Клинич. лаб. диагностика. 1998. №4. С. 33–34.
8. Краснопольский В.И., Буянова С.Н., Щумина Н.А. Гнойные воспалительные заболевания придатков матки. М.: МЕДпресс, 1999.
9. Маянский Д.Н. Острое воспаление: основные этапы и фазовые переходы // Бюл. СО АМН СССР. 1987. №5. С. 54–59.
10. Немцова Е.Р., Иванова Л.М., Якубовская Р.И. Иммуноферментный метод определения лактоферрина человека и его использование для диагностики гнойно-септических осложнений // Вопр. химии. 1995. Т. 41. №3. С. 58–61.
11. Стрижаков А.Н., Подзолокова Н.М. Гнойные воспалительные заболевания придатков матки. М.: Медицина, 1996.
12. Сухорев А.Е. Лактоферрин, его свойства и значение в патологии // Патол. физиология и эксперим. терапия. 1992. №3. С. 55–58.
13. Шевченко О.П. Белки острой фазы воспаления // Лаборатория. 1996. №1. С. 3–6.
14. Birkenmeier G. // Mod. Asp. Immunobiol. 2001. V. 2. P. 32–36.
15. Bode J.G., Fischer R., Haussinger D. et al. // J. Immunol. 2001. V. 167. P. 1469–1481.
16. Boxer L.A., Haark R.F., Yang H. et al. // J. Clin. Invest. 1982. V. 70. P. 1049–1057.
17. Gutteberg J.M.C. // Biochem. J. 1987. V. 245. P. 415–421.
18. Hibbets K., Hines B., Williams D. // Br. J. Cancer. 1999. V. 79. P. 244–250.
19. Lima M.F., Kirszenbaum F. // J. Immunol. 1987. V. 139. №5. P. 566–577.
20. Yuan Hui Zhen., Maacks S., Granam W.W. // J. Bioluminescence Chemilumines. 1988. V. 2. №4. P. 278–284.

Поступила в редакцию 28.10.2005 г.