

ХРОНИЧЕСКИЕ ИНФЕКЦИОННО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ УРОГЕНИТАЛЬНОЙ СФЕРЫ — ИНДУКТОР ФОРМИРОВАНИЯ НАРУШЕНИЙ ПРОЦЕССОВ ГЕСТАЦИИ

Л.А. Трунова², О.Г. Пекарев¹, Г.А. Авдюк¹, О.О. Обухова²,
О.М. Горбенко², А.П. Шваюк², А.Н. Трунов^{1,2}

¹ГБОУ ВПО Новосибирский государственный медицинский университет
Минздравоохранения России (г. Новосибирск)

²Научный центр клинической и экспериментальной медицины СО РАМН (г. Новосибирск)

Нами было обследовано 65 женщин репродуктивного возраста с хроническими воспалительными заболеваниями органов малого таза в стадии клинической ремиссии. Проведено определение содержания ИЛ-1b, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8 и ИНФ-g, ЦИК, прогестерона и эстрадиола в сыворотке крови. Показано, что клиническая ремиссия заболевания характеризуется достоверным повышением концентраций провоспалительных цитокинов ИЛ-6, ИЛ-8, индукторов активации иммунного реагирования (ИЛ-4 и ИНФ-g), повышенным уровнем ЦИК и нарушением синтеза половых гормонов. Отсутствие клинических проявлений заболевания не отражает наличия активности иммуновоспалительного процесса. Выявленные изменения predispose к возникновению нарушений репродуктивного здоровья у женщин и могут играть значимую роль в механизмах нарушения процессов гестации.

Ключевые слова: иммунное реагирование, хроническое воспаление, половые гормоны.

Трунова Лилия Алексеевна — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАМН, главный научный сотрудник лаборатории иммунологии репродукции Научного центра клинической и экспериментальной медицины СО РАМН, e-mail: trunov1963@yandex.ru

Пекарев Олег Григорьевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии лечебного факультета ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет», e-mail: ogpekarev@online.nsk.su

Авдюк Галина Александровна — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет», e-mail: galasoft@bk.ru

Обухова Ольга Олеговна — доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории иммунологии репродукции Научного центра клинической и экспериментальной медицины СО РАМН, e-mail: trio188@yandex.ru

Горбенко Ольга Михайловна — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории иммунологии репродукции Научного центра клинической и экспериментальной медицины СО РАМН, e-mail: trunov1963@yandex.ru

Шваюк Аля Петровна — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории иммунологии репродукции Научного центра клинической и экспериментальной медицины СО РАМН, e-mail: trunov1963@yandex.ru

Трунов Александр Николаевич — доктор медицинских наук, профессор, руководитель лаборатории иммунологии репродукции Научного центра клинической и экспериментальной медицины СО РАМН, профессор кафедры патологической физиологии и клинической патофизиологии ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет», trunov1963@yandex.ru

Актуальность. Несмотря на все достижения современного акушерства и гинекологии, приходится констатировать, что частота встречаемости таких тяжелых осложнений физиологического течения беременности, как невынашивание, гестоз, внутриутробное инфицирование плода, не имеет тенденции к сокращению. Указанное связано с тем, что, сталкиваясь с осложнениями процессов гестации, современная медицина борется с последствиями нарушений в репродуктивной сфере, возникшими до беременности, и в связи с возможным риском нанести вред здоровью матери и ребенка ограничена в выборе средств и методов лечения. Анализ научной литературы, а также собственные исследования позволили сделать заключение, что в механизмах развития нарушений процессов гестации значимую роль играет высокая распространенность инфекционно-воспалительных заболеваний урогенитальной сферы женщин репродуктивного возраста [4, 5, 7, 10].

В настоящее время показано влияние острых и обострений хронических воспалительных заболеваний урогенитальной сферы на развитие дисбаланса цитокинов, которые, в свою очередь, могут инициировать нарушение синтеза половых гормонов, играющих значимую роль в процессах зачатия и физиологического течения беременности. Однако в период зачатия у основной части женщин указанные патологические процессы находятся в стадии клинической ремиссии, и женщины не обращаются за медицинской помощью. В связи с этим данные об иммунных нарушениях и активности воспаления в стадии клинической ремиссии патологического процесса, которые во многом определяют дальнейшее развитие заболевания и процессы гестации, представлены единичными работами и требуют углубленного изучения для понимания их роли в возможном формировании патологического течения беременности [1, 2, 6, 8, 9].

Цель исследования. Изучить особенности нарушений баланса цитокинов, прогестерона и эстрадиола при хронических воспалительных заболеваниях органов малого таза (ХВЗОМТ) в стадии клинической ремиссии у женщин репродуктивного возраста.

Материалы и методы. Было обследовано 80 женщин репродуктивного возраста. Основную группу составили 65 пациенток с верифицированным диагнозом хронического инфекционно-воспалительного заболевания органов малого таза в стадии клинической ремиссии. Контрольную группу составили 15 «практически» здоровых женщин.

Критерием включения в контрольную группу было отсутствие у пациенток в анамнезе хронических инфекционно-воспалительных заболеваний. Из группы исключались женщины с наличием эндокринных нарушений. У всех пациенток было получено информированное согласие на использование данных обследования в научных целях и согласие этического комитета.

Определение концентраций интерлейкинов — ИЛ-1b, ИЛ-6, ИЛ-4, ИНФ- γ ИЛ-8, ИЛ-10 в сыворотке крови выполнялось с использованием коммерческих тест-систем ООО «Цитокин» (С-Петербург) по инструкции производителя. Определение содержания прогестерона и эстрадиола в сыворотке крови проводилось с использованием коммерческих тест-систем Bio-Rad (США) по инструкции производителя. Определение уровня содержания циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) в сыворотке крови проводили методом жидкостной преципитации в 4 % полиэтиленгликоля-6000 на 0,01M боратном буфере pH 8,4. Результаты иммуноферментного анализа регистрировали на вертикальном фотометре «Униплан» при длине волны 450 нм.

Полученные цифровые данные были подвергнуты математическому анализу, вычислялись среднее арифметическое значение (M) и ошибка среднего арифметического значения (m). Значимость различий вариационных рядов в несвязанных выборках оценивали с помощью критерия Манна-Уитни, в связанных попарно выборках — с помощью критерия Вилкоксона. Данные в табл. представлены в виде $M \pm m$. Достоверным считали различие между сравниваемыми рядами с уровнем достоверной вероятности 95 % ($p < 0,05$).

Результаты исследований и их обсуждение. В результате проведенных исследований были выявлены следующие закономерности, представленные в табл.

Таблица

Значения изучаемых показателей в сыворотке крови женщин репродуктивного возраста с ХВЗОМТ в стадии клинической ремиссии ($M \pm m$)

Изучаемые показатели					
ИЛ-1 β , пг/мл	ИНФ- γ , пг/мл	ИЛ-4, пг/мл	ИЛ-6, пг/мл	ИЛ-8, пг/мл	ЦИК, усл. ед.
Контрольная группа					
47,4 $\pm$ 9,3	32,8 $\pm$ 6,8	38,5 $\pm$ 6,3	28,9 $\pm$ 4,3	36,6 $\pm$ 4,6	61,4 $\pm$ 5,3
Основная группа					
61,1 $\pm$ 6,2	58,5 $\pm$ 4,6*	98,2 $\pm$ 15,4*	62,3 $\pm$ 6,2*	59,3 $\pm$ 6,6*	96,8 $\pm$ 11,3*

Примечание: * — достоверно отличаются от значений изучаемого показателя в норме, $p < 0,05$

Концентрация основного провоспалительного цитокина ИЛ-1b в сыворотке крови пациенток основной группы была выше в 1,29 раза, но достоверно не отличалась от значений показателя контрольной группы. Данный факт в целом подтверждает сведения об отсутствии у обследованных пациенток выраженных клинических проявлений активности воспалительного процесса.

В то же время было установлено, что концентрация ИЛ-8, активного участника местной воспалительной реакции в местах проникновения патогена, в сыворотке крови пациенток основной группы была достоверно в 1,6 раза выше значений контрольной группы ($p < 0,01$). Полученные данные позволяют сделать заключение, что, несмотря на отсутствие клинических проявлений, на местном уровне продолжается развитие

иммуновоспалительного процесса, способного вызывать повреждение тканей органов репродуктивной системы и влиять на продукцию необходимых для процессов гестации гормонов.

Содержание провоспалительного цитокина ИЛ-6, участвующего в процессах хронизации, способного при развитии воспалительного процесса блокировать синтез ИЛ-1b и стимулировать наработку антител во второй фазе развития иммунного ответа, а также играющего определенную роль в механизмах развития фетоплацентарной недостаточности, в сыворотке крови пациенток основной группы было достоверно выше значений показателей контрольной группы в 2,15 раза, что подтверждает сделанное выше заключение о наличии в стадии клинической ремиссии заболевания активности иммуновоспалительного процесса ($p < 0,05$).

Также в сыворотке крови пациенток основной группы было выявлено достоверное в 1,78 раза повышение концентраций ИНФ- γ , важнейшего эндогенного иммуностимулятора, необходимого для развития специфического иммунного реагирования, нарастание синтеза которого связано с активацией Т-хелпер-1 пути иммунного реагирования, а высокие его концентрации определяются при многих осложнениях физиологического течения беременности, что рассматривается как неблагоприятный фактор для процессов гестации. Кроме того, полученные данные свидетельствуют о том, что при ремиссии патологического процесса определяется активация индуцибельной фазы иммунного реагирования в ответ на антигенную стимуляцию.

Определение содержания в сыворотке крови индуктора гуморального звена иммунной системы ИЛ-4, активация которого характерна для инфекций бактериальной этиологии, у обследованных пациенток основной группы выявило его достоверное в 2,55 раза нарастание относительно значений изучаемого показателя в контрольной группе ($p < 0,05$). Выявленную закономерность можно расценивать как реакцию иммунной системы, направленную на стимуляцию синтеза антител и развитие гуморального иммунного ответа в ответ на персистенцию возбудителей патологического процесса из очага хронического воспаления и в определенной степени как адаптивный процесс, направленный на контроль за активностью воспалительного процесса, поскольку ИЛ-4 обладает противовоспалительными свойствами.

В исследовании также было проведено определение уровней циркулирующих иммунных комплексов в сыворотке крови пациенток обследованных групп, так как известно, что ЦИК отводится значимая роль в поддержании иммунного гомеостаза при инфекционно-воспалительных заболеваниях, особенно вызываемых бактериальной микрофлорой. В результате проведенного исследования было установлено, что в основной группе пациенток содержание ЦИК достоверно в 1,57 раза превышает значения показателей контрольной группы ($p < 0,05$).

Учитывая литературные данные о влиянии воспалительных процессов на продукцию различных гормонов, в настоящем исследовании было проведено определение эстрадиола и прогестерона, половых гормонов, во многом регулирующих процессы оплодотворения и гестации. В результате проведенных исследований было установлено, что содержание эстрадиола на 5–7-й день менструального цикла в сыворотке крови пациенток основной группы составило $168 \pm 16,2$ нг/мл, что было достоверно ниже (в 1,48 раза), чем значения показателя в контрольной группе — $249 \pm 21,3$ нг/мл ($p < 0,05$). Содержание прогестерона на 22–23-й день менструального цикла в сыворотке крови пациенток основной группы составило $43,4 \pm 5,1$ мг/мл, что было достоверно ниже в 1,43 раза, чем значения в контрольной группе — $62,1 \pm 6,3$ нг/мл ($p < 0,05$). Таким образом, полученные данные свидетельствуют, что наличие хронического инфекционно-воспалительного процесса

в органах малого таза у женщин приводит к снижению содержания эстрадиола и прогестерона, половых гормонов, во многом определяющих их репродуктивный потенциал.

Проведенное исследование показало, что, несмотря на отсутствие клинических проявлений заболевания и нормативные значения общелабораторных анализов, у женщин репродуктивного возраста с ХВЗОМТ в стадии клинической ремиссии определяется достоверное повышение концентраций провоспалительных цитокинов ИЛ-6, ИЛ-8, индукторов активации иммунного реагирования (ИЛ-4 и ИНФ- γ), что сопровождается повышенным уровнем ЦИК, нарушением синтеза половых гормонов. Полученные данные свидетельствуют, что в стадии клинической ремиссии у обследованных женщин репродуктивного возраста сохраняется активность воспалительного процесса, при этом существующая постоянная антигенная стимуляция иммунной системы из очага хронического воспаления способна приводить к развитию иммунной недостаточности и являться базой для возникновения периодических обострений патологического процесса [2].

Полученные в исследовании данные позволяют предполагать, что данная категория пациенток будет являться группой риска по развитию осложнений течения беременности. Указанное предположение базируется на литературных данных, свидетельствующих о том, что наличие очага хронического воспаления в органах репродуктивной системы способно вызывать как развитие эндокринных нарушений, так и создавать неблагоприятный для возникновения беременности баланс цитокинов, вызывая бесплодие и невынашивание беременности, а также, нарушая сложный комплекс взаимоотношений в системе «мать — плацента — плод», реализующий программу внутриутробного развития, может приводить к развитию гестоза и внутриутробного инфицирования плода [1, 3, 4, 6, 9].

Таким образом, для снижения частоты наиболее распространенных осложнений течения беременности требуется разработка новых, патогенетически обоснованных методов подготовки к беременности женщин репродуктивного возраста с хроническими инфекционно-воспалительными заболеваниями органов репродуктивной сферы.

Список литературы

1. Радзинский В. Е. Прогестероноусловленные изменения провоспалительных цитокинов при привычном невынашивании беременности / В. Е. Радзинский, Е. Ю. Запертова // Рус. мед. журн. — 2004. — Т. 13. — С. 25–28.
2. Трунова Л. А. Особенности иммунного реагирования у девушек пубертатного возраста с хроническими инфекционно-воспалительными заболеваниями органов малого таза в стадии ремиссии / Л. А. Трунова, О. М. Горбенко, А. П. Шваюк [и др.] // International Journal on Immunorehabilitation. — 2010. — № 2. — С. 93–96.
3. Сотникова Н. Ю. Роль ранних нарушений продукции цитокинов в формировании патологии беременности / Н. Ю. Сотникова, А. В. Кудряшова, Н. В. Крошкина [и др.] // Рос. иммунологический журн. — 2007. — Т. 1, № 10, 3–4. — С. 258–265.
4. Сухих Г. Т. Иммунология беременности / Г. Т. Сухих, Л. В. Ванько. — М. : Медицина, 2003. — 400 с.
5. Фролов М. В. Оценка репродуктивной функции женщин при острых и хронических воспалительных заболеваниях придатков матки / М. В. Фролов, Х. Халим // Вестн. Воронежского государственного технического университета. — 2006. — № 7. — С. 21–26.
6. Das C. Network of cytokines, integrins and hormones in human trophoblast cells / C. Das [et al.] // J. Reprod. Immunol. — 2002. — Vol. 53, N 1–2. — P. 257–268.

7. Genc M. R. The clinical use of inflammatory markers during pregnancy / M. R. Genc, C. E. Ford // Curr. Opin. Obstet. Gynecol. — 2010. — Vol. 22, N 2. — P. 116–121.
8. Lee S. A. Plasma interleukin-1beta, -6, -8 and tumor necrosis factor-alpha as highly informative markers of pelvic inflammatory disease / S. A. Lee [et al.] // Clin. Chem. Lab. Med. — 2008. — N 7. — P. 997–1003.
9. Romero R. Inflammation in pregnancy: its roles in reproductive physiology, obstetrical complications, and fetal injury / R. Romero [et al.] // Nutr. Rev. — 2007. — Vol. 65, N 12. — P. 194–202.
10. Smith M. Chronic endometritis: a combined histopathologic and clinical review of cases from 2002 to 2007 / M. Smith [et al.] // Int. J. Gynecol. Pathol. — 2010. — N 1. — P. 44–50.

CHRONIC VIRULENT VIRUS DISEASES OF UROGENITAL SPHERE AS INDUCTOR OF DISTURBANCES FORMATION OF GESTATION PROCESSES

*L.A. Trunova², O.G. Pekarev¹, G.A. Avdiyuk¹, O.O. Obukhova²,
O.M. Gorbenko², A.P. Shvayuk², A.N. Trunov^{1,2}*

¹*SEI HPE «Novosibirsk State Medical University Minhealthsocdevelopment» (Novosibirsk c.)*

²*Research center of clinical and experimental medicine of SB RAMS (Novosibirsk c.)*

We have surveyed 65 women of genesial age with chronic inflammatory diseases of small pelvis organs in clinical remission. Estimation of IL-1b, IL-4, IL-6, IL-8 and INF-g, CIC, progesterone and Oestradiolum maintenance in blood serum is realized. It is shown that clinical remission of disease is characterized by authentic rising of concentration of proinflammatory cytokines IL-6, IL-8, inducers of activation of immune reaction (IIL-4 and INF-g), the raised level of CIC and synthesis disturbance of sexual hormones. The absence of clinical implications of disease doesn't reflect the active presence of immunoinflammatory process. The educed changes contribute to occurrence of disturbances of genesial health at women and can play a significant role in mechanisms of disturbance of gestation processes.

Keywords: immune reaction, chronic inflammation, sexual hormones.

About authors:

Trunova Liliya Alekseevna — doctor of medical sciences, professor, corresponding member of the Russian Academy of Medical Science, head research assistant of laboratory of reproduction immunology at Research center of clinical and experimental medicine of SB RAMS, e-mail: trunov1963@yandex.ru

Pekarev Oleg Grigorievich — doctor of medical sciences, professor, head of obstetrics and gynecology department of medical faculty, SEI HPE «Novosibirsk State Medical University Minhealthsocdevelopment», contact telephone: 8(383) 226-16-66

Avdiyuk Galina Aleksandrovna — candidate of medical sciences, assistant on obstetrics and gynecology chair of medical faculty SEI HPE «Novosibirsk State Medical University Minhealthsocdevelopment», e-mail: galasoft@bk.ru

Obukhova Olga Olegovna — doctor of the medical sciences, leading research assistant of laboratory of reproduction immunology at Research center of clinical and experimental medicine of SB RAMS, e-mail: trio188@yandex.ru

Gorbenko Olga Mikhaylovna — candidate of biological sciences, senior research assistant of laboratory of reproduction immunology at Research center of clinical and experimental medicine of SB RAMS, e-mail: trunov1963@yandex.ru

Shvayuk Alya Petrovna — candidate of biological sciences, senior research assistant of laboratory of reproduction immunology at Research center of clinical and experimental medicine of SB RAMS, e-mail: trunov1963@yandex.ru

Trunov Alexander Nikolaevich — doctor of medical sciences, professor, principal of laboratory of reproduction immunology at Research center of clinical and experimental medicine of SB RAMS, professor of pathological physiology and a clinical pathophysiology chair of SEI HPE «Novosibirsk State Medical University Minhealthsocdevelopment», e-mail: trunov1963@yandex.ru

List of the Literature:

1. Radzinsky V. E. Progesteron associated changes of proinflammatory cytokines at habitual recurrent pregnancy loss / V. E. Radzinsky, E. Y. Zapertova // Rus. Medical jour. — 2004. — V. 13. — P. 25–28.
2. Trunova L. A. Features of immune reaction at adolescence girls with chronic infectious-inflammatory diseases of organs of small pelvis in remission stage / L. A. Trunov, O. M. Gorbenko, A. P. Shvayuk [etc.] // International Journal on Immunorehabilitation. — 2010. — № 2. — P. 93–96.
3. Sotnikova N. Y. Role of early disturbances of cytokines production in formation of pathology of pregnancy / N. Y. Sotnikova, A. B. Kudryashov, N. V. Kroshkinai [etc.] // Rus. Immunologic jour. — 2007. — V. 1, № 10, 3–4. — P. 258–265.
4. Sikhih G. T. Immunology of pregnancy / G. T. Sukhih, L. V. Vanko. — M: medicine, 2003. — 400 P.
5. Frolov M. V. Estimation of genesial function of women at acute and chronic inflammatory diseases of appendages of uterus / M. V. Frolov, H. Khalim // Bul. of Voronezh state technical university. — 2006. — № 7. — P. 21–26.
6. Das C. Network of cytokines, integrins and hormones in human trophoblast cells / C. Das [et al.] // J. Reprod. Immunol. — 2002. — Vol. 53, N 1–2. — P. 257–268.
7. Genc M. R. The clinical use of inflammatory markers during pregnancy / M. R. Genc, C. E. Ford // Curr. Opin. Obstet. Gynecol. — 2010. — Vol. 22, N 2. — P. 116–121.
8. Lee S. A. Plasma interleukin-1 β , -6, -8 and tumor necrosis factor- α as highly informative markers of pelvic inflammatory disease / S. A. Lee [et al.] // Clin. Chem. Lab. Med. — 2008. — N 7. — P. 997–1003.
9. Romero R. Inflammation in pregnancy: its roles in reproductive physiology, obstetrical complications, and fetal injury / R. Romero [et al.] // Nutr. Rev. — 2007. — Vol. 65, N 12. — P. 194–202.
10. Smith M. Chronic endometritis: a combined histopathologic and clinical review of cases from 2002 to 2007 / M. Smith [et al.] // Int. J. Gynecol. Pathol. — 2010. — N 1. — P. 44–50.