



Ю.В. СТЕПАНОВА, Е.П. ШАТУНОВА

УДК 618.12-002-036.1

Самарский государственный медицинский университет

Городская клиническая больница № 1 им. Н.И. Пирогова, г. Самара

Клинико-иммунологическая характеристика воспалительных заболеваний придатков матки

Степанова Юлия Владимировна

врач акушер-гинеколог

443096, г. Самара, ул. Больничная, д. 39, кв. 48, тел. 8-902-291-27-36, e-mail: j.v.stepanova@rambler.ru

В статье рассматриваются особенности иммунного статуса у больных хроническим сальпингоофоритом при различном клиническом течении обострения настоящего заболевания. Обследованы 92 больных с обострением хронического сальпингоофорита и 20 здоровых женщин. Выявлено, что хронические воспалительные заболевания придатков матки неоднородны как по клиническому течению, так и по иммунологическому статусу.

Ключевые слова: хронические воспалительные заболевания придатков матки, хронический сальпингоофорит, цитокины, спонтанные и индуцированные цитокины.

Y.V. STEPANOVA, E.P. SHATUNOVA

Samara State Medical University

City Clinical Hospital № 1 named after N.I. Pirogov, Samara

Clinical and immunological characteristics of inflammatory diseases the adnexa of uterus

In the article the immunological characteristic of different clinical variants chronic salpingo-oophoritis are observed. 92 patients with chronic salpingo-oophoritis and 20 healthy women were investigated. The investigation discovered heterogeneity of clinical and immunological parameters of pelvic inflammatory disease.

Keywords: pelvic inflammatory disease, chronic salpingo-oophoritis, cytokine, spontaneous and induced cytokines.

Воспалительные процессы в придатках матки на протяжении многих лет остаются одной из актуальных проблем современной гинекологии [1, 2]. Согласно результатам многочисленных исследований, хроническое воспаление всегда свидетельствует о несостоятельности иммунного ответа как на локальном, так и на системном уровнях [2, 3, 4, 5, 6]. Обострения хронических инфекционно-воспалительных заболеваний характеризуются развитием воспалительных и деструктивных процессов на фоне постоянной активации иммунной системы, не приводящей к санации организма [2, 7, 8]. Явления вторичного иммунодефицита наиболее выражены у больных с длительным течением процесса и частым рецидивированием [3, 4]. Поэтому изучение особенностей иммунитета при воспалении органов малого таза имеет существенное значение для усовершенствования диагностики, лечения и профилактики воспалительных заболеваний матки и ее придатков.

Цель исследования: изучение иммунологических нарушений при хронических воспалительных заболеваниях придатков матки.

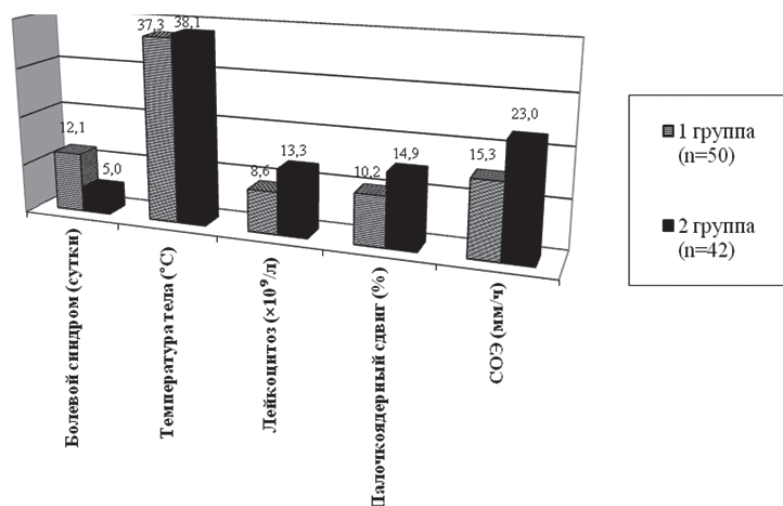
Материалы и методы: Проведено обследование 92 больных с обострением хронического сальпингоофорита и 20 здоровых женщин. В зависимости от характера клинических проявлений заболевания все больные были разделены на 2 группы: 1 группа (n=50) — больные с вялотекущим обострением; 2 группа (n=42) — больные с высокой степенью активности воспалительного процесса в придатках матки; 3-ю группу (контрольную, n=20) составили здоровые женщины, не имевшие в анамнезе гинекологических и других хронических заболеваний, влияющих на состояние иммунного статуса.

Критерии включения больных в исследование: наличие серозного воспаления в придатках матки, отсутствие активного воспалительного процесса в других органах на момент исследования, прочих причин синдрома хронической тазовой боли, отсутствие других заболеваний, влияющих на иммунный статус пациента.

Все женщины получали антимикробную терапию цефтриаксоном (разовая доза 1,0 г, суточная доза 1,0 г) в течение 7 дней, нестероидные противовоспалительные препараты, местное противовоспалительное лечение.



Рисунок 1.
Данные клинико-лабораторного обследования больных хроническим сальпингоофоритом при различных вариантах течения обострения



Примечание: различия между показателями в 1-й и 2-й группах статистически значимы ($p < 0,05$).

Анализ микробного спектра содержимого цервикального канала у больных хроническим сальпингоофоритом показал, что лидирующую позицию занимали *Enterococcus spp.* (в 1-й группе - $39,5 \pm 7,9\%$, во 2-й группе - $32,5 \pm 7,4\%$) и *Staphylococcus spp.* (в 1-й группе - $28,9 \pm 7,4\%$, во 2-й группе - $32,5 \pm 7,4\%$), что соответствует данным литературы о преобладании в этиологической структуре хронических воспалительных заболеваний придатков матки факультативных анаэробов (до 74%), наиболее часто представленных грамположительными кокками.

При оценке цитокинового профиля сыворотки крови у больных с вялотекущим обострением и при высокой степени активности воспалительного процесса концентрации провоспалительного IL-1 β и противовоспалительного IL-4 достоверно не отличались от показателей у здоровых женщин ($p > 0,05$). Содержание провоспалительных цитокинов FNO α и IL-6 в сыворотке крови у больных с высокой степенью активности воспалительного процесса в 2 раза превышало соответствующие показатели у здоровых женщин ($p < 0,001$) и у женщин с вялотекущим обострением ($p < 0,001$). Это подтверждает данные литературы (Ковальчук Л.В. с соавт., 2000) о накоплении в крови провоспалительных цитокинов при интенсивных и длительных воспалительных процессах.

В группе женщин с вялотекущим обострением содержание FNO α и IL-6 в сыворотке крови значимо не отличалось от

Оценку цитокинового статуса проводили на основании определения сывороточной концентрации, а также спонтанных и индуцированных липополисахаридом уровней цитокинов IL-1 β , IL-6, IL-4, FNO α , синтезированных *in vitro*, методом иммуноферментного анализа.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием прикладных программ математико-статистического анализа Microsoft Office-Excel 7.0, Statistica 6.0. Полученные результаты после проверки соответствия данных нормальному распределению обрабатывали с использованием параметрических и непараметрических методов вариационной статистики с заданным уровнем значимости $\alpha = 0,05$ и достоверностью $p = 95\%$.

Результаты исследования и их обсуждение

Данные о клинико-лабораторных проявлениях воспалительного процесса в придатках матки у больных с вялотекущим обострением и высокой степенью активности воспалительного процесса представлены на рисунке 1.

показателей в группе контроля ($p > 0,05$), что отражает слабую интенсивность воспалительного ответа (табл. 1).

При хроническом воспалительном процессе определение концентрации цитокинов в сыворотке крови не позволяет полностью оценить состояние клеточного иммунитета, что связано с коротким периодом полужизни цитокинов. Поэтому мы определяли спонтанные и стимулированные липополисахаридом уровни цитокинов *in vitro*, отражающие функциональную активность и резервные возможности клеток-продуцентов цитокинов.

При анализе уровня спонтанного синтеза FNO α , IL-1 β , IL-6, IL-4 выявлено, что у пациенток с вялотекущим воспалением их уровни достоверно превышают соответствующие показатели у женщин из группы контроля. Так, спонтанный уровень FNO α в 1-й группе превышал показатель в группе контроля в 4,7 раза ($p < 0,001$), IL-1 β - в 2,4 раза ($p < 0,05$), IL-6 - в 1,5 раза ($p < 0,001$), IL-4 - 1,2 раза ($p < 0,05$). Вероятно, повышение спонтанного синтеза цитокинов *in vitro* у женщин с вялотекущим воспалением свидетельствует об активированном состоянии иммунокомпетентных клеток. При этом отсутствие значимого повышения цитокинов в сыворотке крови объясняется длительной, но слабой по интенсивности стимуляцией иммунной системы и повышенным потреблением цитокинов клетками.

Во 2-й группе показатели исследуемых цитокинов носили разнонаправленный характер: спонтанный уровень IL-4 был в 2

Таблица 1.

Уровень FNO α , IL-1 β , IL-6, IL-4 в сыворотке крови у больных с обострением хронического сальпингоофорита (пг/мл)

Цитокины	1 группа (n=30)	2 группа (n=15)	Группа контроля (n=20)
FNO α	$1,60 \pm 0,45^{\wedge\wedge}$	$4,23 \pm 0,72^*$	$2,06 \pm 0,39$
IL-1 β	$2,91 \pm 0,76^{\wedge}$	$1,00 \pm 0,38$	$1,07 \pm 0,54$
IL-6	$2,00 \pm 0,42^{\wedge\wedge}$	$4,40 \pm 0,52^{**}$	$2,15 \pm 0,37$
IL-4	$2,15 \pm 0,91$	$1,49 \pm 0,32$	$1,47 \pm 0,18$

Примечание: * - статистически значимое отличие от показателей группы контроля при $p < 0,05$; ** - при $p < 0,001$; $\wedge$ - статистически значимое отличие между показателями 1-й и 2-й групп при $p < 0,05$; $\wedge\wedge$ - при $p < 0,001$



Таблица 2.

Спонтанный уровень FNO α , IL-1 β , IL-6, IL-4 in vitro у больных с обострением хронического сальпингоофорита (пг/мл)

Цитокины	1 группа (n=30)	2 группа (n=15)	группа контроля (n=20)
FNO α	269,21 $\pm$ 54,27** [^]	123,66 $\pm$ 16,23*	56,76 $\pm$ 2,37
IL-1 β	22,13 $\pm$ 4,64* [^]	9,79 $\pm$ 3,00	10,56 $\pm$ 4,41
IL-6	100,74 $\pm$ 9,16*** [^]	52,10 $\pm$ 3,98	65,14 $\pm$ 6,32
IL-4	14,42 $\pm$ 1,38* [^]	5,68 $\pm$ 1,71*	11,83 $\pm$ 0,37

Примечание: * - статистически значимое отличие от показателей группы контроля при $p < 0,05$; ** - при $p < 0,001$; [^] - статистически значимое отличие между показателями 1-й и 2-й групп при $p < 0,05$; ^{^^} - при $p < 0,001$

Таблица 3.

Индукцированный in vitro уровень FNO α , IL-1 β , IL-6, IL-4 у больных с обострением хронического сальпингоофорита (пг/мл)

Цитокины	1 группа (n=30)	2 группа (n=15)	группа контроля (n=20)
FNO α	2571,46 $\pm$ 29,73	2541,00 $\pm$ 33,97	2319,90 $\pm$ 7,93
IL-1 β	207,50 $\pm$ 11,96*	188,14 $\pm$ 22,21**	330,67 $\pm$ 31,17
IL-6	398,93 $\pm$ 27,64 [^]	280,24 $\pm$ 33,14*	416,64 $\pm$ 8,66
IL-4	28,04 $\pm$ 6,66	20,42 $\pm$ 5,59	27,11 $\pm$ 1,26

Примечание: * - статистически значимое отличие от показателей группы контроля при $p < 0,05$; ** - при $p < 0,001$; [^] - статистически значимое отличие между показателями 1-й и 2-й групп при $p < 0,05$

раза ниже, чем в группе контроля ($p < 0,05$); спонтанный уровень FNO α , напротив, в 2 раза превышал показатель в группе здоровых женщин ($p < 0,05$), что свидетельствует о преобладании провоспалительных цитокинов над противовоспалительными. Концентрации IL-1 β и IL-6 были снижены по сравнению с группой контроля, но различия не были достоверными ($p > 0,05$).

По сравнению с показателями больных с вялотекущим воспалением, спонтанные уровни всех исследуемых цитокинов при высокой степени активности воспалительного процесса были снижены: концентрация FNO α и IL-6 – в 2 раза, IL-1 β и IL-4 – в 2,5 раза ($p < 0,05$). Вероятно, это свидетельствует о снижении функциональных возможностей иммунокомпетентных клеток у данного контингента женщин (табл. 2).

Мы считаем, что в данную фазу воспалительного ответа клетки в результате активного функционирования уже исчерпали свой физиологический потенциал. Поэтому представляет интерес изучение их способности отвечать на стимуляцию, т.е. наличие у них резервного потенциала.

Сопоставив клинические проявления заболевания с результатами иммунологических исследований, было выявлено, что обострение во 2-й группе обследованных пациенток проявлялось выраженной воспалительной реакцией, при этом отмечались снижение индуцированных уровней IL-1 β в 2 раза, IL-6 – в 1,5 раза ($p < 0,05$) и тенденция к снижению концентрации IL-4 ($p > 0,05$). Это можно объяснить истощением резервных возможностей клеток иммунной защиты в результате массивного выброса медиаторов воспаления и ускоренного потребления факторов иммунной защиты на фоне длительной стимуляции иммунной системы хроническим воспалительным процессом.

В сравнении с показателями в группе женщин с вялотекущим обострением из 1-й группы, выявлено снижение содержания индуцированного уровня IL-1 β в 1,5 раза ($p < 0,05$) при неизменной концентрации IL-6, IL-4 и FNO α относительно группы контроля, что свидетельствует о частичном сохранении резервных возможностей клеток-продуцентов и отражает слабую интенсивность воспалительного ответа (табл. 3).

При расчете индекса стимуляции клеток-продуцентов провоспалительных цитокинов FNO α , IL-1 β , IL-6 у больных

из обеих исследуемых групп выявлено его снижение по сравнению с группой контроля. Индекс стимуляции FNO α составил в группе контроля – 0,98 $\pm$ 0,004 у.е., в 1-й группе – 0,91 $\pm$ 0,02 у.е. ($p < 0,001$), во 2-й группе – 0,95 $\pm$ 0,02 у.е. ($p > 0,05$). Индекс стимуляции IL-1 β в 1-й группе был равен 0,91 $\pm$ 0,01 у.е. ($p < 0,05$), во 2-й группе – 0,94 $\pm$ 0,02 у.е. ($p > 0,05$), в группе контроля – 0,96 $\pm$ 0,02 у.е. Значение индекса стимуляции IL-6 были: в 1-й группе – 0,73 $\pm$ 0,05 у.е. ($p < 0,001$), во 2-й группе – 0,82 $\pm$ 0,04 у.е. ($p < 0,05$), в группе контроля – 0,93 $\pm$ 0,03 у.е.

Таким образом, во всех исследуемых группах индекс стимуляции был достоверно ниже, чем в контрольной группе, однако в 1-й группе наблюдалось менее значимое его снижение. Мы полагаем, что это отражает усиление реактивности иммунной системы, являющейся с одной стороны благоприятным фактором в борьбе с инфекционным агентом, а с другой стороны, указывает на длительное течение инфекционного процесса и возможность удлинения сроков лечения.

Обращало внимание различие в значениях индекса стимуляции противовоспалительного цитокина IL-4: в 1-й группе оно было ниже контрольного в 2,2 раза и составило 0,31 $\pm$ 0,09 у.е. ($p < 0,001$) против значения в группе контроля – 0,57 $\pm$ 0,03 у.е. Во 2-й группе, напротив, индекс стимуляции был достоверно выше ($p < 0,001$), чем в группе контроля и составлял 0,79 $\pm$ 0,09 у.е., ($p < 0,05$). Следовательно, в условиях высокой степени активности воспалительного процесса в придатках матки происходит снижение способности к синтезу противовоспалительных цитокинов, тогда как при вялотекущем обострении отмечается сохранение способности иммунокомпетентных клеток к синтезу противовоспалительного IL-4.

Выводы

1. Хронические воспалительные заболевания придатков матки неоднородны по клиническому течению и структуре генитальной и экстрагенитальной патологии, что целесообразно учитывать при подборе терапии.
2. В структуре генитальной и экстрагенитальной патологии при вялотекущем обострении на 10% чаще встречалась умеренная анемия, в мазках содержимого влагалища



на 15% чаще обнаруживался мицелий грибов рода *Candida*. Среди женщин с высокой степенью активности воспалительного процесса в придатках матки на 20% чаще выявлялись детские инфекции в анамнезе, на 15% чаще — хронический пиелонефрит и неспецифический вульвовагинит.

3. Хронический сальпингоофорит при различных вариантах клинического течения характеризуется неоднородностью иммунологической реактивности.
4. Исследование иммунологических биомаркеров воспаления (IL-1 β , IL-6, IL-4, FNO α) в периферической крови и в культуре цельной крови может рекомендоваться для эффективного контроля течения заболевания и определения индивидуального прогноза пациентки, а также может служить дополнительным критерием диагностики хронических воспалительных заболеваний органов малого таза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Краснополский В.И., Буянова С.Н., Щукина Н.А. Гнойная гинекология. — М.: МЕДпресс-информ, 2006. — 304 с.
2. Курбанова Д.Ф. Воспалительные заболевания придатков матки. — М.: Медицина, 2007. — 160 с.
3. Земсков А.М., Земсков В.М., Коротких И.Н. и др. Иммунные расстройства и их коррекция при гнойно-воспалительных процессах. — М.: Триада-Х, 2007. — 160 с.
4. Москалев А.В., Сбойчаков В.Б. Инфекционная иммунология. — СПб.: ФОЛИАНТ, 2006. — 171 с.
5. Никулин Б.А. Оценка и коррекция иммунного статуса. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. — 376 с.
6. Trotta P. Cytokines: an overview // Am. J. Reprod. Immunol. — 1991. — Vol. 25. — P. 137-141.
7. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В., Ярилин А.А. Руководство по клинической иммунологии (диагностика заболеваний иммунной системы). — М.: Медицина, 2009. — 467 с.
8. Janeway C.A., Travers P., Wolport M., Shlomchik M.J. The immune system in health and disease. — N.Y.; L., 2005. — 823 p.

УВАЖАЕМЫЕ АВТОРЫ!

Перед тем как отправить статью в редакцию журнала «Практическая медицина», проверьте:

- Направляете ли Вы отсканированное рекомендательное письмо учреждения, заверенное ответственным лицом (проректор, зав. кафедрой, научный руководитель).
- Текст статьи должен быть в формате .doc, но не .docx.
- Резюме 8–10 строк на русском и английском языках должно отражать полученные результаты, но не актуальность проблемы.
- Рисунки должны быть черно-белыми, цифры и текст на рисунках не менее 12-го кегля, в таблицах не должны дублироваться данные, приводимые в тексте статьи.
- Цитирование литературных источников в статье и оформление списка литературы должно соответствовать требованиям редакции: список литературы составляется в порядке цитирования источников, но не по алфавиту.

Журнал «Практическая медицина» включен Президиумом ВАК в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора и кандидата наук.