

проведения и повышения диагностической значимости культурального метода желательно использовать стандартизированные коммерческие хромогенные среды различных производителей.

Стартовую эмпирическую терапию следует проводить антибиотиком широкого спектра, обладающим хорошей активностью в отношении госпитальных штаммов микроорганизмов, параллельно с проведением микробиологического исследования.

В качестве альтернативы антибиотикам группы карбапенемов при стартовой терапии может применяться, с учётом локальных данных о распространённости полирезистентных штаммов, обладающий более низкой стоимостью цефоперазон/сульбактам.

Анализ полученных данных позволил разработать алгоритмы рациональной антибактериальной терапии ВБИ после радикальных оперативных вмешательств в онкоурологии. В качестве стартовой терапии рекомендуем использовать комбинацию двух препаратов: защищённого цефалоспорины III поколения с антисинегнойной активностью – цефоперазона/сульбактама в комбинации с гликопептидом – ванкомицином. В тяжёлых случаях возможно назначение препарата из группы карбапенемов с возможным последующим переходом через 48-72 часа, по результатам микробиологического исследования, на менее дорогостоящий препарат (деэскалационная терапия).

#### ЛИТЕРАТУРА

1. *Лабораторные методы исследования в клинике. Справочник* / Под ред. проф. В.В. Меньшикова. – М., Медицина, 1987 – С. 312–345.
2. *Лоран Н.И.* Мочевые инфекции в урологической практике // Вестник хирургии. – 1999. – № 3. – С. 23–28.
3. *Митрохин С.Д.* Инфекции в онкологической клинике: актуальность, диагностика, профилактика и лечение // Фарматека. – 2003. – № 13. – С. 26–33.
4. *Об унификации микробиологических (бактериологических) методов исследования, применяемых в клинко-диагностических лабораториях лечебно-профилактических учреждений* // Приказ МЗ СССР № 535 от 22.04.1985. – 63 с.
5. *Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам* // Методические указания МУК 4.2.1890-04 от 04.03.2004. – 53 с.
6. *Основные методы лабораторных исследований в клинической бактериологии* / Под ред. J. Vandepitte, K. Engbaek, P. Piot, C.C. Neuck. Пер. с англ. – Женева. – ВОЗ, 1994. – 132 с.
7. *Правила забора и доставки биоматериала для лабораторных исследований* // Методические рекомендации МЦ УД ПРФ. – М., 1997. – 62 с.
8. *Проблемы инфекций и иммунитета в онкологии* / Под ред. М.М. Наумова, Л.Ф. Чернецовой, П.Б. Зотова. – Тюмень: Вектор Бук. – 2003. – 191 с.
9. *Родригес В., Кетчел С. Дж.* Острые инфекционные процессы у больных злокачественными новообразованиями // Срочная медицинская помощь в онкологии / Под ред. Дж.У. Ярбо, Р.С. Борнштейна. Пер. с англ. – М.: Медицина, 1985. – С. 264–291.
10. *Рубин Р. Дж., Харрингтон К.А., Пун А. и др.* Экономические потери, связанные с инфекциями, вызванными *Staphylococcus aureus* // Клинич. микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2000. – Т. 2, № 2. – С. 47–56.
11. *Чиссов В.И., Старинский В.В.* Злокачественные новообразования в России в 2005 году // Москва, 2006. – 154 с.
12. *Performans Standarts for Antimicrobial Susceptibility Testing* // Sixtinth Information Supplement. – CLSI. – Vol. 26, N 3. – P. 100–116.

УДК 618.12-002.2:577.27

## ОСОБЕННОСТИ ЛОКАЛЬНОЙ ПРОДУКЦИИ ЦИТОКИНОВ У ПАЦИЕНТОК С ХРОНИЧЕСКИМ САЛЬПИНГООФОРИТОМ

© Хардигов А.В., Газазян М.Г.

Кафедра акушерства и гинекологии  
Курского государственного медицинского университета, Курск  
E-mail: [khardikov-alex@mail.ru](mailto:khardikov-alex@mail.ru)

С целью выявления особенностей локальной продукции цитокинов при хроническом сальпингоофорите у 127 пациенток, разделенных на 3 группы по характеру клинического течения заболевания, исследовали содержание ФНО $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6 и ИЛ-8 в перитонеальной жидкости в период обострения, после курса противовоспалительного лечения и во время ремиссии, с последующим наблюдением за течением заболевания от 3 до 10 лет.

Выявлены достоверные различия в локальной продукции цитокинов в группах с различным клиническим течением сальпингоофорита как во время обострения, так и после лечения, а также в период ремиссии. Полученные результаты свидетельствуют о необходимости разработки дифференцированной лечебной тактики при хроническом сальпингоофорите.

**Ключевые слова:** хронический сальпингоофорит, цитокины, локальный иммунитет.

### PECULIARITIES OF LOCAL PRODUCTION OF CYTOKINES IN PATIENTS WITH CHRONIC SALPINGOOPHORITIS

*Khardikov A.V., Gazazyan M.G.*

**Obstetrics & Gynecology Department of the Kursk State Medical University, Kursk**

The concentration of TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-4, IL-6 and IL-8 was investigated in peritoneal fluid of 127 patients divided in three groups in accordance with the clinical variants of the disease in the period of exacerbation, after management, and during remission with the follow-up observation within 3-10 years with the object of determining the peculiarities of local production of cytokines in chronic salpingoophoritis. Authentic peculiarities in local production of cytokines in the groups with different clinical variants of salpingoophoritis were noted not only during acute condition but also after management and remission. These results indicate that different medical tactics are required in salpingoophoritis.

**Key words:** chronicle salpingoophoritis, cytokines, local immunity.

Хронический сальпингоофорит (ХСО) является наиболее распространенным гинекологическим заболеванием. Но до настоящего времени практически не прогнозируемыми остаются эффективность терапии, дальнейшее течение заболевания, возникновение осложнений. Одной из причин такой ситуации является недостаточная изученность патогенетических механизмов формирования ХСО, включающих как ведущее звено сдвиги в иммунной системе, не только в формировании хронического воспаления в области придатков матки, но и в возникновении осложнений данного заболевания в виде гнойных tuboовариальных образований, рецидивирующего спаечного процесса, бесплодия, эндометриоза [1, 6]. Развитие локального воспалительного ответа связано с первичным воз-

действием повреждающего фактора (не обязательно микробного агента) в ответ на которое в организме развивается реакция, направленная на локализацию и уничтожение патогена, предотвращение необратимого повреждения тканей и восстановление гомеостаза. По современным представлениям инициализация и основные стадии развития воспалительной реакции связаны с провоспалительными цитокинами. Для предотвращения генерализации, чрезмерного локального проявления, а также для нормального завершения воспалительной реакции в организме имеются механизмы обратного контроля, которые включаются в момент активации воспалительного ответа и получили название компенсаторного противовоспалительного ответа (CARS). Ведущая роль в механизмах кон-

троля воспалительных реакций принадлежит регуляторным цитокинам, выработка которых постепенно увеличивается в процессе типично протекающей воспалительной реакции. Нарушение сбалансированности между воспалительной реакцией и CARS ведет либо к длительной гиперпродукции провоспалительных цитокинов при недостаточности CARS, либо к иммунодепрессии при чрезмерной активности компенсаторного противовоспалительного ответа, что клинически проявляется хронизацией воспалительного процесса, развитием различных осложнений [2, 3]. Однако особенности локального иммунитета у пациенток с ХСО изучены недостаточно [5, 6].

Цель исследования – выявление особенностей локальной продукции цитокинов при различных клинических вариантах ХСО в разные фазы заболевания.

#### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследованы 127 женщин в возрасте 18-45 лет с эндоскопически верифицированным диагнозом ХСО, без сопутствующих гинекологических заболеваний, разделенные на 3 группы, различающиеся по клиническому течению заболевания. Исследование проводилось в период обострения ХСО до начала лечения, после курса стандартной противовоспалительной терапии (20 дней), включавшей антибактериальные противовоспалительные, десенсибилизирующие препараты, энтеросорбенты, витамины, антиоксиданты, антиагреганты, ферменты, и в период ремиссии, не ранее чем через 2 месяца после купирования обострения. В качестве группы сравнения взяты 40 здоровых женщин, сопоставимых с пациентками исследуемой группы по возрасту и соматическому статусу. В дальнейшем проведено динамическое наблюдение за течением заболевания от 3-х до 10 лет.

Материалом для исследования служила перитонеальная жидкость из дугласова пространства, полученная путем пункции или при лапароскопии. Концентрацию ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6 и ИЛ-8 определяли с помощью реактивов Procon (ООО "Протеиновый контур", Санкт-Петербург) методом твердофазного иммуноферментного анализа.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась методами вариационной статистики. Достоверность различия результатов оценивали по критерию Стьюдента.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В процессе исследования были сформированы 3 группы пациенток в зависимости от клинического течения ХСО.

У 57 пациенток 1-й группы частота обострений наблюдалась не чаще 1 раза в течение года, стандартное противовоспалительное лечение давало хороший клинический эффект с полным купированием болевого синдрома. У данных женщин не отмечалось нарушений репродуктивной функции. Морфологические изменения в области придатков матки были минимальными – в виде эпизодических функциональных кист яичников, адекватно поддававшихся консервативному лечению, тонких перитубарных спаек, незначительной деформации труб без нарушения проходимости, единичных гидатид.

У пациенток 2 группы (47 женщин) обострения наблюдались 1-2 раза в год с умеренной экссудацией в области малого таза. Противовоспалительное лечение в данной группе было менее эффективным; у 46,8% пациенток после лечения сохранялся умеренный или значительный тазовый болевой синдром, постепенно регрессировавший в период ремиссии, 70,2% женщин отмечали эпизодическую или постоянную диспареунию даже в период ремиссии. У пациенток данной группы наблюдалось нарушение фертильности в виде бесплодия 1-3 года, невынашивания, фетоплацентарной недостаточности, внутриутробного инфицирования. Отмечались эпизодические нарушения менструального цикла, рецидивирующие функциональные кисты, апоплексии яичников. При лапароскопии выявлялись спаечный процесс малого таза 1-2 степени, деформация, окклюзия труб, гидросальпинкс.

У 23 пациенток, объединенных в 3-ю группу, наблюдалось тяжелое течение ХСО: обострения возникали несколько раз в течение года, стандартное лечение оказывалось малоэффективным: 82,6% пациенток отмеча-

ли длительно сохраняющийся тазовый болевой синдром, 91,3% отмечали постоянную диспареунию. У 60,9% женщин наблюдались эпизодические, а 21,7% имелись постоянные нарушения менструального цикла. Нарушения фертильности наблюдались в виде стойкого бесплодия (56,5%), невынашивания, выраженной фетоплацентарной недостаточности, внутриутробного инфицирования. У 30,4% пациенток в анамнезе наблюдались замершие беременности на различных сроках. Морфологические изменения в области малого таза наблюдались в виде оофорита с мелкокистозными изменениями яичников, с нарушением фолликулогенеза, спаечного процесса в области малого таза 3-4 степени, рецидивирующих гидросальпинксов. У 26,1% в процессе наблюдения сформировались гнойные tuboовариальные образования, потребовавшие радикального оперативного лечения.

Результаты исследования цитокинов в период обострения, до и после лечения, а также во время ремиссии при различных клинических вариантах ХСО представлены в табл.

У 57 пациенток 1-й группы в период обострения наблюдалось значительное увеличение локальной концентрации ФНО $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6 и ИЛ-8. Концентрация ИЛ-2 и ИЛ-4 в начальном периоде обострения существенно не менялась. После курса противовоспалительного лечения у пациенток данной группы

содержание ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-8 в перитонеальной жидкости нормализовалось, а ФНО $\alpha$  и ИЛ-6 снижалось, однако превышало нормальные показатели. Содержание ИЛ-2 и ИЛ-4 на данном этапе существенно не менялось. В период ремиссии происходила нормализация концентрации всех исследуемых цитокинов. Отсутствие существенных изменений концентраций ИЛ-2 и ИЛ-4, возможно, связано с тем, что увеличение выработки данных интерлейкинов происходило в период лечения воспалительного процесса (между периодами исследования).

У 47 пациенток, объединенных во 2-ю группу, в отличие от женщин 1-й группы, на начальном этапе обострения отмечалось достоверное увеличение продукции исследуемых цитокинов, кроме ИЛ-2. При этом существенно по сравнению не только с нормой, но и с показателями пациенток 1-й группы в перитонеальной жидкости возрастали концентрации ФНО $\alpha$  и ИЛ-1 $\beta$ . Концентрации ИЛ-6 и хемокина ИЛ-8 существенно превышали норму, но практически не отличались от аналогичных величин пациенток 1-й группы. После проведения курса противовоспалительного лечения прослеживалась тенденция к снижению гиперпродукции интерлейкинов, однако только концентрации ИЛ-8, а также ИЛ-2 и ИЛ-4 достоверно не отличались от нормальных показателей. В период ремиссии

Таблица

Динамика продукции провоспалительных цитокинов в различные фазы заболевания при различных клинических вариантах ХСО

| Показатель               | Здоровые<br>n=40  | 1 группа (n=57)               |                                  |                      | 2 группа (n=47)               |                                  |                      | 3 группа (n=23)               |                                  |                      |
|--------------------------|-------------------|-------------------------------|----------------------------------|----------------------|-------------------------------|----------------------------------|----------------------|-------------------------------|----------------------------------|----------------------|
|                          |                   | Обостре-<br>ние до<br>лечения | Обостре-<br>ние после<br>лечения | В период<br>ремиссии | Обостре-<br>ние до<br>лечения | Обостре-<br>ние после<br>лечения | В период<br>ремиссии | Обостре-<br>ние до<br>лечения | Обостре-<br>ние после<br>лечения | В период<br>ремиссии |
| ФНО $\alpha$ ,<br>пкг/мл | 41,5 $\pm$<br>8,4 | 134,1 $\pm$<br>11,8*          | 86,5 $\pm$<br>9,3*               | 50,2 $\pm$<br>9,2    | 209,6 $\pm$<br>18,3*          | 95,7 $\pm$<br>11,8*              | 73,9 $\pm$<br>10,1*  | 258,6 $\pm$<br>22*,1          | 119,3 $\pm$<br>16,7*             | 113,5 $\pm$<br>16,9* |
| ИЛ-1 $\beta$ ,<br>пкг/мл | 63,7 $\pm$<br>9,2 | 168,4 $\pm$<br>13,3*          | 75,3 $\pm$<br>9,5                | 68,4 $\pm$<br>8,7    | 223,2 $\pm$<br>18,7*          | 114,4 $\pm$<br>12,3*             | 86,2 $\pm$<br>7,9*   | 281,4 $\pm$<br>23,6*          | 109,7 $\pm$<br>21,3*             | 118,3 $\pm$<br>22,6* |
| ИЛ-2,<br>пкг/мл          | 22,5 $\pm$<br>7,6 | 26,7 $\pm$<br>6,0             | 29,3 $\pm$<br>4,9                | 29,0 $\pm$<br>6,1    | 34,5 $\pm$<br>8,9             | 28,2 $\pm$<br>8,4                | 31,1 $\pm$<br>7,5    | 65,2 $\pm$<br>7,7*            | 44,3 $\pm$<br>8,4*               | 43,0 $\pm$<br>8,5*   |
| ИЛ-6,<br>пкг/мл          | 24,1 $\pm$<br>6,4 | 74,5 $\pm$<br>5,7*            | 38,2 $\pm$<br>4,1*               | 27,8 $\pm$<br>6,6    | 81,8 $\pm$<br>5,4*            | 45,0 $\pm$<br>7,6*               | 32,7 $\pm$<br>7,0    | 94,5 $\pm$<br>9,3*            | 49,2 $\pm$<br>9,5*               | 56,5 $\pm$<br>7,8*   |
| ИЛ-8,<br>пкг/мл          | 21,8 $\pm$<br>5,5 | 36,2 $\pm$<br>5,3*            | 22,5 $\pm$<br>6,3                | 22,3 $\pm$<br>5,8    | 38,0 $\pm$<br>9,5*            | 27,9 $\pm$<br>8,1                | 26,4 $\pm$<br>6,2    | 49,4 $\pm$<br>8,0*            | 33,8 $\pm$<br>7,3                | 37,2 $\pm$<br>7,1*   |
| ИЛ-4,<br>пкг/мл          | 12,6 $\pm$<br>3,8 | 17,1 $\pm$<br>3,5             | 14,8 $\pm$<br>1,6                | 13,6 $\pm$<br>1,9    | 25,9 $\pm$<br>5,1*            | 19,3 $\pm$<br>5,3                | 16,2 $\pm$<br>4,7    | 26,2 $\pm$<br>6,7*            | 32,0 $\pm$<br>6,5*               | 34,6 $\pm$<br>7,3*   |

Примечание: \* –  $p < 0,05$  – в сравнении с показателями здоровых доноров.

у женщин 2-й группы локальная концентрация цитокинов продолжала снижаться, однако и через 2 месяца после купирования обострения у данных пациенток содержание ФНО $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-6 в перитонеальной жидкости существенно превышало нормальные показатели, что на фоне нормальной концентрации ИЛ-8, а также ИЛ-2 и ИЛ-4 свидетельствует о нарушении течения воспалительной реакции.

У 23 пациенток, объединенных в 3 группу, на начальном этапе воспаления имелось существенное повышение концентрации всех исследуемых интерлейкинов: концентрация ФНО $\alpha$  превышала нормальную более чем в 6 раз, ИЛ-1 $\beta$  в 4,4 раза, ИЛ-6 – в 3,9 раза, а ИЛ-8 – в 2,3 раза. Содержание ИЛ-2 было повышено в 2,9 раза, а ИЛ-4 – в 2,1 раза. После курса противовоспалительного лечения наблюдалось снижение концентрации провоспалительных цитокинов, однако средние показатели значительно превышали норму: ФНО $\alpha$  в 2,9 раза, ИЛ-1 $\beta$  в 1,7 раза, ИЛ-6 – в 2,0 раза, ИЛ-8 – в 1,6 раза. Содержание ИЛ-2 также снижалось, но в 2 раза превышало норму, в то же время концентрация ИЛ-4 возрастала и в 2,5 раза превышала нормальный показатель. В периоде ремиссии существенного снижения концентрации цитокинов в перитонеальной жидкости не происходило. В данной группе даже в период ремиссии содержание ФНО $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6 и ИЛ-8 мало отличалось от аналогичных величин у пациенток 1-й группы, имевшихся на начальном этапе обострения. Высокие концентрации провоспалительных цитокинов, а также ИЛ-2 и ИЛ-4, не имевшие тенденции к снижению после курса лечения и в периоде ремиссии, свидетельствуют о значительном нарушении нормального течения воспалительной реакции, что может быть следствием сбоя в иммунной системе и неадекватности проводимого лечения.

В процессе исследования была отмечена индивидуальная вариабельность выработки цитокинов даже в пределах одной группы в разные фазы заболевания, не укладывающаяся в общие тенденции. У отдельных женщин отмечались низкие концентрации (ниже средних показателей) ФНО $\alpha$  и ИЛ-1 $\beta$  в период обострения, которые имели тенденцию к

увеличению по мере купирования процесса. У некоторых пациенток с исходно высокими концентрациями ФНО $\alpha$  и ИЛ-1 $\beta$  их содержание почти не снижалось после курса противовоспалительного лечения. У части пациенток наблюдалась перманентная гиперпродукция ИЛ-2 или ИЛ-6, несмотря на проводимое противовоспалительное лечение. Такая неоднородность выработки интерлейкинов на локальном уровне может быть причиной появления определенных особенностей течения ХСО. По имеющимся литературным данным, гиперпродукция ИЛ-2 способствует активации иммунных реакций клеточного типа, что является одной из причин персистенции локального воспаления [2, 4].

Длительно сохраняющаяся высокая концентрация ФНО $\alpha$  и ИЛ-1 $\beta$  способствуют активации ангиогенеза, а также стимуляции пролиферации диплоидных фибробластов, что ведет к увеличению продукции гликозаминогликанов, коллагена и белков соединительной ткани и в конечном итоге к образованию спаек и развитию фиброза. Длительно существующие концентрации провоспалительных цитокинов в сыворотке крови (особенно ФНО $\alpha$  и ИЛ-1 $\beta$ ) ведут к формированию вторичного иммунодефицита [4]. Кроме того, наблюдается повышение адгезии тромбоцитов по отношению к эндотелию [3]. Сохранение повышенного уровня ИЛ-8 может свидетельствовать о чрезмерной активации фагоцитов продуцентов провоспалительных цитокинов [2, 4].

У ряда пациенток отмечались монотонные, малоизменяющиеся под действием лечения показатели иммунной системы. Такие результаты можно объяснить 3-мя причинами: неадекватной терапией заболевания, генетическими изменениями, а также изменениями рецепторного аппарата иммунокомпетентных клеток.

В процессе наблюдения у пациенток с ХСО отмечалось возникновение сопутствующей гинекологической патологии: фибромиомы матки, гиперпластических процессов эндометрия, варикоэза вен малого таза, эндометриоза. У пациенток 1-й группы сопутствующие заболевания возникли у 8,8% пациенток, во 2-й группе – в 55,3%, а в 3-й группе в 100% случаев.