

12. Yantiss R., Spiro I., Compton C., Rosenberg A. Gastrointestinal Stromal Tumor Versus Intra-abdominal Fibromatosis of the Bowel Wall: A Clinically Important Differential Diagnosis.// The American Journal of Surgical Pathology. – 2000. – Vol. 24. – P. 947-957.

MESENTERIC FIBROMATOSIS - RARE SPECIES DESMOIDNOGO FIBROMATOSIS IN ONCOLOGY PRACTICE

E.G. KOZLOV, A.E. KOZLOV

Tula Regional Hospital
Tula State University, Medical Institute

The article presents the description of a rare oncosological unit with different features of biological potential and complexity of the onco-morphological diagnostics. Using the immune-histo-chemical method facilitated the diagnostics and objective evaluation of treatment adequacy.

Key words: mesenteric fibromatosis, immune-histo-chemical method of diagnostics.

УДК 616.718.192

ЗАКОНОМЕРНОСТИ ФОРМИРОВАНИЯ СИСТЕМНОЙ ВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ РЕАКЦИИ ПРИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ОРГАНОВ МАЛОГО ТАЗА

П.М. НУРМАГОМЕДОВА, З.А. МАГОМЕДОВА, М.М. МАГОМЕДОВ*

Статья посвящена результатам обследования 356 больных, госпитализированных в гинекологическое отделение в период с 2000 по 2010 гг. по поводу воспалительных заболеваний органов малого таза; изучены особенности формирования синдрома системной воспалительной реакции и его взаимосвязь с исходом заболевания.

Ключевые слова: воспалительные заболевания органов малого таза, системный воспалительный ответ, медиаторы воспаления.

В ответ на инфекционный агент макроорганизм в первую очередь реагирует посредством универсального механизма – воспаления [2]. На начальном этапе воспалительная реакция локализована в месте внедрения патогенного микроорганизма. При этом усиливается синтез воспалительных агентов, концентрация которых в системном кровотоке значительно ниже, чем в очаге воспаления.

При дальнейшем локальном превалировании воспалительного компонента над провоспалительным развивается повреждение первичных барьерных структур в зоне воспаления, происходит прорыв воспалительных медиаторов в системный кровоток с развитием *системной воспалительной реакции* (СВР) [2,3].

Основная функция провоспалительных медиаторов в циркулирующей крови заключается в привлечении в область воспаления нейтрофилов, Т- и В-лимфоцитов, тромбоцитов, факторов свертывания крови для выполнения защитной, а затем восстановительной функции. При умеренной микробной нагрузке и адекватной реакции иммунной системы воспалительная реакция быстро сменяется активацией противовоспалительной системы, создающей функциональное равновесие. Развитие компенсаторной противовоспалительной реакции посредством противовоспалительных агентов усиливает продукцию неспецифических противомикробных веществ, повышает концентрацию энергоносителей, создает условия для улучшения кровотока в зоне воспаления, обеспечивает репаративные процессы. Предшествующей воспалительной активности достаточно для привлечения в очаг инфицирования нужного количества иммунных сил, а компенсаторная активация противовоспалительного ответа предотвращает дальнейшую генерализацию, инфекционно-воспалительного процесса и защиты органов и систем пациента от повреждающего действия провоспалительных агентов [2-4].

Некоторые инфекции, развивающиеся на фоне послеоперационной травмы, не подчиняются описанной закономерности. При них создаются условия для многократного поступления в ткани организма, системный кровоток, биологические среды антигенных структур микроорганизмов, их экзо- и эндотоксинов. На начальных этапах развития сепсиса дополнительная антигенная, стимуляция обуславливает поддержание синтеза провоспалительных агентов на высоком уровне и превалирует над актива-

цией противовоспалительного звена иммунитета. Данная ситуация является основой, приводящей к запуску патологического механизма – СВР. Накопление системном кровотоке и биологических средах организма избыточной концентрации провоспалительных медиаторов приводит к существенным изменениям органов и систем. Провоспалительные цитокины активируют выработку аналогичных цитокинов с развитием каскадов гуморальных реакций. Запуск этих каскадов приводит к микротромбозам сосудов и нарушению микроциркуляции в органах и системах, способствуют системной вазодилатации, патологическому депонированию крови, прогрессирующей гиповолемии и в конечном итоге полиорганной недостаточности.

Наиболее часто СВР развивается при воспалительных процессах генерализованного характера абдоминальный сепсис, перитонит и др. Однако механизмы запуска этого синдрома во многом остаются неясными. Клинические проявления системного воспаления многообразны, а целый ряд вопросов, касающихся содержания первичными вторичными медиаторами воспаления с различными биологическими свойствами, их соотношения между собой, а также с клиническими и метаболическими показателями активности патологического процесса нуждаются в уточнении и требуют дальнейших исследований.

Цель исследования – анализ особенностей формирования синдрома системной воспалительной реакции при воспалительных заболеваниях органов малого таза.

Материалы и методы исследования. Обследованы 356 больных острым ВЗОМТ находящиеся на стационарном лечении в гинекологическом отделении Республиканской межрайонной многопрофильной больницы.

У 28 больных был диагностирован послеродовой эндометрит, у 58 больных послеабортный эндометрит, у 36 перитонит – эти больные отнесены к первой группе. Во второй группе отнесены 49 больных с обострением хронического эндометрита, 99 больных сальмонеллозофом и 86 больных с обострением хронического аднексита. Средний возраст больных составил 24,6±3,2 года.

Из 356 больных 59 (16,5%) были госпитализированы в отделение реанимации и интенсивной терапии в связи с выявлением синдрома системной воспалительной реакции. При поступлении у всех больных оценивали степень тяжести состояния по АРАСНЕ III. Общие признаки *синдрома системной воспалительной реакции* (ССВР) выявлялись в соответствии с критериями Согласительной конференции АССР/СССМ (2003). ССВР диагностировали при наличии более чем двух из перечисленных симптомов температуры тела <36,0°C или >38,0°C; частота дыхания >20 в минуту или РаСО₂ <32 мм рт.ст.; частота сердечных сокращений >90 ударов в минуту, количество лейкоцитов <4000 мл или >12000/мл [2].

Оценивали показатели продолжительности пребывания в отделении интенсивной терапии и смертности в отделении интенсивной терапии в течение 18 суток после поступления.

Программа исследования была реализована с применением клинических и лабораторных методов исследования. На 1, 3, 5, 7, 10, 14, и 18 сутки в сыворотке крови определяли содержание общего белка, альбуминов, *общего холестерина* (ОХС) и *триглицеридов* (ТГ), *активность лактатдегидрогеназы* (ЛДГ), С-реактивного белка на анализаторе «Hitachi-912» (Япония), концентрацию TNF-α, IL-2R, IL-6, IL-8, IL-10, липополисахаридсвязывающего протеина (ЛПС-СП) на иммунохемилюминесцентном анализаторе «IMMULITE» (США). Из 10-и здоровых лиц в возрасте 20-40 лет была составлена контрольная группа. Статистический анализ полученных результатов был выполнен с использованием статистического пакета программ Statistika 6.0. В зависимости от вида распределения переменных для оценки достоверности различий между группами использовали t-критерий Стьюдента, U-критерий Манна-Уитни. Оценку значимости различия частот наблюдения изучаемых показателей исследуемых групп осуществляли при помощи критерия χ (хи-квадрат). Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05.

Результаты и их обсуждение. Во время пребывания в отделении интенсивной терапии 96,8% больных было зарегистрировано наличие более двух признаков ССВР. Частота трех или четырех признаков ССВР была выше у инфицированных, чем у неинфицированных больных (p<0,01).

Развитие воспалительной реакции в ответ на бактериальную агрессию характеризовалось увеличением содержания в

* Дагестанская государственная медицинская академия, Республика Дагестан, г. Махачкала, пл. Ленина, 1

крови липополисахарид-связывающего протеина. У I группы больных содержание ЛПС-СП в крови увеличилось в среднем в 1,5 раза больше, чем у II группы больных. В дальнейшем к 8-м суткам наблюдения отмечали значительное уменьшение уровня липополисахарид-связывающего протеина в крови в 3 раза – у II группы больных, тогда как у I группы больных этот показатель уменьшался только 2 раза, что может свидетельствовать о продолжающемся стимулировании клеток моноцитарно-макрофагального звена и нейтрофилов. Это подтверждалось увеличением количества лейкоцитов в крови за счет палочкоядерных нейтрофилов до 8-х суток, исследования и двукратным повышением лейкоцитарного индекса интоксикации у I группы больных.

Известно, что ФНО- α играет ключевую роль в воспалительной реакции и иммунном ответе организма. В связи с этим отсутствие достоверных различий его уровня у больных сравниваемых групп, но повышение значения по отношению к контролю свидетельствует о ранних этапах этих процессов и о стимуляции защитных клеток организма к производству и усилению циркуляции в крови белков острой фазы. О высокой антигенной стимуляции клеток – продуцентов цитокинов, наиболее выраженной при наличии инфекции, свидетельствовало значительное увеличение концентрации ИЛ-6 и ИЛ-8 соответственно, в 20 и 28 раз. При этом генерализованное проявление воспалительной реакции характеризовалось в среднем сорокократным увеличением концентрации ИЛ-8 на 5 сутки наблюдения.

В качестве маркера клеточной активации в периферической крови больных в критических состояниях нами был изучен уровень растворимого рецептора ИЛ-2.

Установлено более высокое содержание ИЛ-2R в группе больных на протяжении всего периода наблюдения, что, как известно, приводит к гиперпролиферации лимфоцитов и цитокиноопосредованному повреждению органов-мишеней [3,4].

В этой группе у больных при выраженной гиперпродукции провоспалительных цитокинов не наблюдалось адекватного противовоспалительного ответа, поскольку отсутствовала достоверная разница уровня ИЛ-10 в крови на протяжении всего периода наблюдения. Это, вероятно, связано со срывом ауторегуляторных механизмов, что ведет к массивному системному воспалению [5].

Биологическая реакция воспаления характеризовалась увеличением содержания С-реактивного белка в сыворотке крови у больных обеих групп.

При этом более высокая его концентрация наблюдалась в группе I больных (в 1,7 раза $p < 0,05$). К 8 суткам наблюдения различия нивелировалось за счет снижения активности продуцентов, способствующих развитию биологической реакции воспаления.

Выработки С-реактивного белка совпала с индукцией синтеза других острофазных белков. При поступлении на стационарное лечение в крови больных исследуемых групп наблюдали увеличение α 1- и α 2-глобулинов в среднем на 97,8 и 86% соответственно. При этом более высокие уровни острофазных белков регистрировались в крови у больных: I группы концентрация α 1-глобулинов в 2,5 раза, α 2-глобулинов в 1,8 раза превышала эти показатели в сравниваемой группе. О выраженной активности воспалительного процесса у больных I группы свидетельствовала и динамика γ -глобулинов на 8 и 16 сутки содержание фракции γ -глобулинов в среднем в 2,5 раза выше, чем у II группы больных.

При этом отмечали повышение концентрации фибриногена при поступлении в стационар на фоне снижения содержания общего белка и альбуминов в крови вследствие преобладания катаболических процессов над анаболическими. Это подтверждалось значительным уменьшением содержания холестерина в крови, более выраженным I группы больных.

О системном характере воспалительного процесса у больных обеих групп свидетельствовало и увеличение в крови активности ЛДГ на протяжении 8 суток. При этом в крови I группы больных при поступлении в стационар концентрация ЛДГ в 1,5 раза превышало значение в группе сравнения, что, по-видимому, связано с более выраженной интенсивностью деструктивных процессов в тканях.

При исследовании статистической значимости взаимосвязи отдельных цитокинов со шкалами количественной оценки тяжести состояния таковая также была обнаружена, и прежде всего, для шкалы SOFA. Общий индекс тяжести полиорганной дисфункции находится в тесной зависимости с вентиляционными нарушениями и клиническими проявлениями. Наличие прямой корреляционной

связи между концентрацией медиаторов воспаления (ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, С-РБ), частотой дыхания и частотой сердечных сокращений и обратной корреляционной связи между концентрацией медиаторов воспаления (ФНО- α , ИЛ-2R, ЛПС-СП), уровнем артериального давления и показателями функции внешнего дыхания (ФЖЕЛ, ОФВ1) отражает патогенетическую значимость первичных и вторичных медиаторов воспаления в формировании системного воспалительного ответа.

Таким образом, последовательность патофизиологических процессов в становлении синдрома системного воспалительного ответа у больных в ОГВЗОМТ может быть представлена в следующем виде.

При появлении в крови липополисахарида, являющегося инициатором воспаления, активируется синтез макрофагами первичных медиаторов воспаления цитокинов, запуская *in vivo* синдром системного воспалительного ответа. В свою очередь, последние активируют синтез гепатоцитами белков острой фазы – вторичных медиаторов воспаления, действие которых направлено на ограничение очага воспаления и предотвращение системных проявлений воспаления. Когда же ЛПС чрезмерно воздействует на макрофаги, *in vivo* формируется синдром компенсаторной противовоспалительной защиты. Если же сдерживание воспаления оказывается неэффективным, большое количество первичных медиаторов воспаления (цитокинов) приводит к нарушению вентиляционной способности легких, недостаточности кровообращения, синдрому полиорганной недостаточности паренхиматозных органов, септицемии и шоку. При этом выраженность повышения медиаторов воспаления в крови может определять степень тяжести больных в критических состояниях.

Выводы.

1. У 16,5% больных в ВЗОМТ госпитализированных в стационар регистрируются развитие синдрома системной во воспалительной реакции увеличение уровня ЛПС-СП в сыворотке крови позволяет оценить действие бактериальных агентов, стимулирующих продукцию клеточных медиаторов.
2. Развитие и прогрессирование органной дисфункции происходит на фоне увеличения в крови концентраций ИЛ-6, ИЛ-8 и вторичных медиаторов (С-РБ α 1-, α 2- γ глобулинов).
3. Характер изменения количественных (концентрация медиаторов) и качественных (соотношение медиаторов) показателей позволяет оценить интенсивность системного воспалительного ответа и прогнозировать его дальнейшее развитие.

Литература

1. Авдеева, М.Г. Патогенетические механизмы инициации синдрома системного воспалительного ответа / Авдеева М.Г. // Клини. лаб. диагностика, 2003: 6: 3-9.
2. Кетлинский, С.А. Цитокины мононуклеарных фагоцитов в регуляции реакции воспаления и иммунитета / Кетлинский С.А., Калинина Н.М. // Иммунология 1995: 16(3). 30-44.
3. Giynn P., Coarley R., Kilgallen I. et al. Circulating interleukin 6 and interleukin 10 in community acquired pneumonia. Thorax 1999; 54 (1): 51-55.
4. Thomson A. The cytokine handbook. London; Acad. Press. 1992.
5. Monneret G. How to identify systemic sepsis-induced immunoparalysis// Advances in sepsis. – 2005. – Vol. 4, N2. – P. 42-49.
6. Hotchkiss R.S., Kart El. The pathophysiology and treatment of sepsis// N. Engl. J. Med. – 2003. Vol. 348. – P. 138-150.
7. Harbarth S., Garbino J., Pugin J. et al. Inappropriate initial antimicrobial therapy and its effect on survival in clinical trial of immunomodulating therapy for severe sepsis. Am. J. Med. – 2003. Vol. 115. – P. 529-535.
8. Dellinger R.P., Carlet J.M., Masur H. et al. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock // Crit. Care Med. – 2004. Vol. 32. – P. 858-873.
9. D.R. Nelson, E. Setser, D.G. Hall, S.M. Shwarz, T. Hewitt, R. Kleivitsky, H. Osinska, D. Bellgrau, R.C. Duke, J. Robbins. Proinflammatory consequences of transgenic Fas ligand expression in the heart // J. Clin. Invest. – 2000. Vol. 105 (9). – P. 1199-1208.
10. Finnerty C.C., Herndon D.N., Przgora R., Pereira C.T., Oliveira H.M., Queiroz D.M., Rocha A.M., Jeschke M.G. Cytokine expression profile over time in severely burned pediatric patients// Shock. – 2006. Vol. 26, N 1. – P. 13-19.
11. Стрижаков А.Н., Каграманова Ж.А., Якубович Д.В.

Клинико-иммунологическое обоснование терапии больных с острым воспалением придатков матки// Вопр. гин. акуш. и перитонал. – 2004. – Т.3. №1. – С.41-45.

12. *Стрижаков А.Н., Давыдов А.И., Каграманова Ж.А.*, Патогенетическое обоснование иммунокоригирующей терапии больных воспалением придатков матки// Вопр. гин., акуш. и перитонал. – 2005. – Т.4, №2. – С.34-37.

13. *Фримель Г.* Иммунологические методы. – М., - 1987.

14. Сепсис в начале XXI века. Классификация, клинико-диагностическая концепция и лечение. Патолого-анатомическая диагностика. Практическое руководство РАСХИ. – М.: Изд-во НИЦ ССХ РАМН, 2004. – С. 126.

15. *Mulduyn N., Paner S.F., Selam B., Ariki A.* Expression and regulation of interleukin-8 in human fallopian tubal cells//Am.J.Obstetn Gynecol. – 2003. – Vol. 188. N 3. – P. 651-656.

16. *Shorr A., Misk S., Jackson W. et al.* Economic implications of an evidence-based sepsis protocol: can you improve outcomes and lower cost// Crit. Care Med. – 2006. Vol. 34. – P. 1257-1262.

THE MECHANISM OF FORMATION OF SYSTEMIC INFLAMMATORY RESPONSE AT INFLAMMATORY DISEASES OF PELVIS MINOR

P.M. NURMAGOMEDOV, Z.A. MAGOMEDOV, M.M. MAGOMEDOV

Dagestan Medical Academy, Makhachkala

The article highlights the results of examination of 356 patients hospitalized in gynecologic branch during the period of 2000-2010 concerning inflammatory diseases of pelvis minor, the features of formation of the syndrome of systemic inflammatory reaction and its interrelation with a disease outcome studied.

Key words: inflammatory diseases of pelvis minor, system inflammatory response, inflammation mediators.

УДК 611.651

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ ПРИ СИНДРОМЕ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ

А.С. ГАСАНОВА, Э.М. АЛИЕВА, Н.Э. АХУНДОВА*

Статья посвящена проведённому исследованию с целью определения биохимических, гормональных проявлений инсулинорезистентности у больных с синдромом поликистозных яичников.

Ключевые слова: синдром поликистозных яичников, инсулинорезистентность, глюкозотолерантный тест.

Одной из частых причин хронической ановуляции и эндокринного фактора бесплодия является синдром поликистозных яичников (СПКЯ). Несмотря на многообразие научных исследований, патогенез этого синдрома не достаточно ясен. В тоже время установлено, что СПКЯ характеризуется увеличением пульсирующей секреции лютеинизирующего гормона (ЛГ), соответственно, уменьшением продукции фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) [1,2,4,5] Повышение секреции ЛГ приводит к увеличению продукции андрогенов тека-клетками и увеличению конверсии 17- β в клетках гранулёзы с последующим формированием кистозной атрезии фолликулов, гиперплазией тека-клеток и стромы яичников [3,4]. Международная Консультативная Рабочая группа в Роттердаме [6] определила СПКЯ как синдром овариальной дисфункции при наличии 2 из 3 критериев СПКЯ:

- олигоменорея либо аменорея;
- гиперандрогенизм: гирсутизм, акне, алопеция, либо гиперандрогенемия (повышение уровня общего или свободного тестостерона);
- кистозноизменённые яичники (по данным ультразвукового исследования);

При этом по данным ESHRE/ASRM ключевой проблемой этого синдрома является ановуляция, частота которой составляла 75%.

Последние годы в патогенезе СПКЯ существенное значение отводится наличию инсулинорезистентности и гиперинсулинемии. Предположительно патогенетические механизмы инсулинорезистентности обусловлены нарушениями на рецепторном и пострецепторном уровне трансдукции инсулинового сигнала в клетку. Гиперинсулинемию следует рассматривать как компенса-

торную реакцию в ответ на тканевую резистентность к действию инсулина, приводящая к увеличению продукции андрогенов в яичниках и, соответственно, развитию СПКЯ. Известно, что инсулин и инсулиноподобный фактор роста-1 усиливают ЛГ-зависимый синтез овариальных и адренальных андрогенов [2,4,5].

Несмотря на многообразие исследований патогенетических механизмов развития СПКЯ, практически ограничены научные сведения об основном назначении метформина- орального бигуанида- антидиабетического препарата, увеличивающего чувствительность к инсулину, снижающий уровень инсулина, общего и свободного тестостерона, снижающий аппетит и массу тела больных с СПКЯ, что способствует спонтанному восстановлению овуляторного менструального цикла [2,4,7]. Является важным определение клинико-лабораторных критериев инсулинорезистентности. Исходя из вышеизложенного, определена цель настоящего исследования.

Цель исследования – определение биохимических, гормональных проявлений инсулинорезистентности у больных с синдромом поликистозных яичников.

Материалы и методы исследования. Исходя из поставленной цели, было обследовано 65 больных с клиническими, гормональными, функциональными и биохимическими проявлениями СПКЯ.

На основании результатов исследования: определения уровня инсулина (натощак), глюкозы (натощак), проведения глюкозотолерантного теста, исследования показателей ФСГ, ЛГ гормонов, а также параметров эстрадиола (Э2), дегидроэпандростендиона (ДЭАС), свободного и общего тестостерона (Т), исследования интегрированного параметра – отношения ЛГ/ФСГ – была выделена основная группа больных с СПКЯ, инсулинорезистентностью и гиперинсулинемией (n=35). Сравнительную группу были включены женщины с СПКЯ и нормальными параметрами углеводного обмена (n=30).

Результаты и их обсуждение. В результате проведённого обследования больных с СПКЯ (n=65) было установлено, что средний возраст женщин составил 27,31±1,02 (18-46) лет.

Исследование антропометрических показателей определило существенное преобладание массы больных основной группы: 96,2±0,67кг. В сравнительной группе данный показатель составил 76,6±1,34 кг (P<0,05).

Изучение перенесённых заболеваний, включая детские инфекции, выявили отсутствие значимых различий в особенностях заболеваний и в частоте их встречаемости от практически здоровых женщин.

Исследование особенностей становления менструальной функции у женщин с СПКЯ определило начало менструаций с 13,46±0,13 лет (11-15), становление менструального цикла через 7,84±0,42 (6-13) месяцев. Длительность менструального цикла в периоде полового созревания варьировала в довольно широких пределах: от 20 до 90 дней.

После начала половой жизни у этих женщин сохранялась нерегулярность менструального цикла по типу опсоменорреи. Длительность менструального цикла составила 43,98±1,49 (30-75) дней. Длительность менструации была в пределах 4,34±0,11 дней.

Следует отметить, что у всех обследованных больных выраженным клиническим проявлением СПКЯ явилось избыточное оволосение. Средний показатель гирсутизма составил 18,9±4,2 баллов.

Таким образом у всех женщин с СПКЯ отмечалось избыточная масса тела, гирсутизм, нарушение менструального цикла, длительная продолжительность его становления до начала половой жизни, и в динамике репродуктивного периода, проявляющееся преимущественно, опсоменорреей.

У всех обследуемых больных отмечалось наличие, преимущественно, эндокринного фактора бесплодия. Длительность бесплодия составила 4,31±0,54 лет. При этом у 49 (75,4%) больных диагностировано первичное бесплодие, у 16 (24,6%) – вторичное бесплодие.

С целью определения состояния углеводного обмена у всех обследуемых больных были определены параметры инсулина, глюкозы (натощак), глюкозотолерантного теста (ГТТ). Результаты исследования углеводного обмена у больных с СПКЯ представлены в табл. 1.

Как видно из табл. 1, у больных с СПКЯ инсулинорезистентность проявляется гиперинсулинемией, гипергликемией (повышением уровня глюкозы натощак) и высокими параметрами

* Каф. акушер. и гинек. III Азербайджанского Медицинского Университета