

## СОСТОЯНИЕ ЦИТОКИНОВОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПРОЦЕССАХ В ПРИДАТКАХ МАТКИ И РАЗВИТИИ СПАЕЧНОГО ПРОЦЕССА В МАЛОМ ТАЗУ У ЖЕНЩИН

*А.Ж. Керменбаева, А.Н. Токтомотова, А.О. Атыканов*

Представлены данные о состоянии показателей цитокиновой системы (интерлейкины-1 $\beta$ , -4, -6) у женщин с хроническими воспалительными процессами в придатках без развития и с развитием спаечного процесса в малом тазу.

*Ключевые слова:* придатки матки; воспаление; цитокины; интерлейкины; спаечный процесс в малом тазу.

Помимо традиционно важных клинико-патогенетических аспектов развития спаечных процессов в малом тазу у женщин, вызванных воспалительными заболеваниями придатков [1, 2], не меньший интерес могут представить концепции патогенеза, связанные с механизмами активации медиаторов воспаления, в частности цитокинов [3–5]. Источниками продукции цитокинов могут быть различные клетки – участники воспаления. Медиаторы либо распознаются соответствующими рецепторами, либо оказывают энзиматическое действие [6–8].

При длительно текущих воспалительных заболеваниях матки и придатков происходит системное снижение защитных механизмов, на фоне которого с большой вероятностью происходит нарушение питания органов малого таза с развитием тканевой гипоксии, сопровождающейся теми или иными явлениями гипоксического гипозергоза с нарушением способности клеток утилизировать кислород для биологического окисления и улавливать при нем свободную энергию в виде макроэргов [9, 10]. При этом некоторые интерлейкины участвуют в формировании спаек в малом тазу, проявляя свойства провоспалительных цитокинов [11, 12].

Противоречивые данные об участии цитокинов, выступающих в роли медиаторов воспаления,

в патогенезе воспалительных заболеваний придатков и формировании спаек в малом тазу, определило необходимость настоящих исследований.

**Материал и методы исследования.** Объектом исследования явились 159 женщин репродуктивного возраста, которые были подразделены на контрольную и клиническую группы. Контрольную группу составили 20 здоровых женщин репродуктивного возраста (I группа). Основная клиническая группа состояла из 139 женщин, из которых: 36 женщин – с хроническими воспалительными процессами в придатках без развития спаечного процесса в маточных трубах (II группа); 28 женщин – с I степенью спаечного процесса (III группа); 44 женщины – с II степенью спаечного процесса (IV группа); 23 женщины – с III степенью спаечного процесса (V группа); 8 женщин – с IV степенью спаечного процесса в малом тазу (VI группа).

Диагноз женщин клинической группы верифицировался на основании анамнестических и общеклинических данных, ультразвуковых исследований органов малого таза, гистеросальпингографии, диагностической лапароскопии. Определение содержания интерлейкинов (ИЛ) – 1 $\beta$ , -4, -6 в плазме крови проводили методом иммуноферментного анализа на анализаторе “Мультискан” наборами

фирмы “Вектор – Бест” (Россия). Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью пакета программы “Statistika – 6.0”.

**Результаты и обсуждение.** Как видно из данных таблицы 1, у женщин II клинической группы по сравнению с контрольной группой, в показателях цитокинов в плазме крови наблюдается значимое повышение концентрации ИЛ-1β (P < 0,05), а значения ИЛ-4 и ИЛ-6 не достигают достоверных значений (P > 0,05). В группе женщин с развившимся спаечным процессом в малом тазу на фоне хронических воспалительных заболеваний придатков, в зависимости от степени спаечного процесса, происходит изменение концентрации цитокинов в крови. Так, при I степени спаечного процесса происходит незначительное повышение концентрации ИЛ-1β и ИЛ-6 (P < 0,05) по сравнению с данными здоровых женщин, а содержание ИЛ-4 остается на уровне контроля (P > 0,05). Аналогич-

ная картина отмечается и при сравнении с группой женщин без развития спаечного процесса (II группа) (P < 0,05). При II степени спаечного процесса отмечается тенденция к дальнейшему нарастанию в крови ИЛ-1β и ИЛ-6, при этом достоверные различия наблюдаются не только относительно контрольных значений (P < 0,001 – P < 0,05), но и по отношению к показателям первых двух клинических групп женщин (P < 0,001 – P < 0,05). Концентрация ИЛ-4 остается без достоверных изменений (P > 0,05). В группе женщин с III степенью спаечного процесса наблюдается значительное повышение концентрации провоспалительных цитокинов в крови, а именно, содержание ИЛ-1β увеличивается в 11 раз, по сравнению с показателем контроля (P < 0,001), по сравнению с показателем II группы – в 6 раз (P < 0,001), а также достоверно выше по сравнению с данными в группах с I и II степенью спаечного процесса (P < 0,001). Аналогичная кар-

Таблица 1 – Показатели цитокинов в плазме крови у женщин с хроническим воспалением придатков матки и развитием спаечного процесса в малом тазу

Анализируемые группы женщин	Статистические показатели	Анализируемые показатели, пг/мл		
		ИЛ-1β	ИЛ-04	ИЛ-6
1. Контрольная группа, n = 20	M ±m	1,71 0,11	1,56 0,147	2,454 0,201
Клиническая группа				
2. Без развития спаечного процесса, n = 36	M ±m P <sub>2-1</sub>	3,08 0,33 < 0,05	1,69 0,161 > 0,05	3,12 0,38 > 0,05
3. С I степенью спаечного процесса, n = 28	M ±m P <sub>3-1</sub> P <sub>3-2</sub>	5,1 0,573 < 0,05 < 0,05	1,3 0,144 > 0,05 > 0,05	7,67 0,613 < 0,05 < 0,05
4. С II степенью спаечного процесса, n = 44	M ±m P <sub>4-1</sub> P <sub>4-2</sub> P <sub>4-3</sub>	8,22 0,573 < 0,01 < 0,01 < 0,05	1,21 0,137 > 0,05 > 0,05	12,096 1,05 < 0,001 < 0,001 < 0,05
5. С III степенью спаечного процесса, n = 23	M ±m P <sub>5-1</sub> P <sub>5-2</sub> P <sub>5-3</sub> P <sub>5-4</sub>	19,4 2,54 < 0,001 < 0,001 < 0,001 < 0,001	0,451 0,069 < 0,01 < 0,01 < 0,01 < 0,01	21,3 2,91 < 0,001 < 0,001 < 0,01 < 0,01
6. С IV степенью спаечного процесса, n = 8	M ±m P <sub>6-1</sub> P <sub>6-2</sub> P <sub>6-3</sub> P <sub>6-4</sub> P <sub>6-5</sub>	2,75 3,83 < 0,001 < 0,001 < 0,001 < 0,01 < 0,05	0,434 0,089 < 0,01 < 0,01 < 0,01 < 0,01 > 0,05	20,6 3,82 < 0,001 < 0,001 < 0,01 < 0,01 > 0,05

тина наблюдается и в изменении содержания ИЛ-6 ( $P < 0,001 - P < 0,01$ ) по сравнению с анализируемыми группами женщин. Концентрация ИЛ-4 имеет обратную тенденцию, а именно: отмечается почти трехкратное снижение его содержания ( $P < 0,01$ ). В группе женщин с IV степенью концентрация ИЛ-1 $\beta$  увеличивается в 16 раз по сравнению с контрольным значением ( $P < 0,001$ ); по сравнению с другими анализируемыми группами содержание ИЛ-1 $\beta$  также достоверно значимо выше ( $P < 0,001 - P < 0,05$ ). Концентрация ИЛ-4 и ИЛ-6 находится на уровне их содержания в группе женщин с III степенью спаечного процесса ( $P > 0,05$ ) и, соответственно, имеет аналогичные показатели достоверности относительно других клинических групп ( $P < 0,001 - P < 0,05$ ).

Описанные полученные данные необходимо анализировать в связи с механизмами, вызывающими воспалительный процесс в малом тазу с последующим развитием спаечного процесса и болезни. К таким причинно-следственным и патогенетическим механизмам, прежде всего, относятся: длительная тканевая гипоксия, нарушение микроциркуляции в органах и тканях, аутоиммунные процессы, активация клеточных эффектов воспаления.

Состояние цитокиновой системы у женщин клинической группы показывает, что помимо нарушения дифференцировки иммунокомпетентных клеток происходит активация воспаления в малом тазу. Нарушение баланса между провоспалительными цитокинами (ИЛ- $\beta$ , ИЛ-6) и противовоспалительными (ИЛ-4) при выраженном спаечном процессе приводит к несоответствию ремиссии воспаления возможностям фагоцитарной системы, а также эндотоксиновой толерантности моноцитов. Вместе с гормонами и нейромедиаторами цитокины составляют основу языка химической сигнализации. Активация цитокинов приводит к высвобождению медиаторов воспаления – производных липидов, простагландина E<sub>2</sub>, тромбоксанов и фактора активации тромбоцитов.

Повышение секреции ИЛ-1 обуславливает обострение симптомов воспалительного процесса посредством синтеза белков острой фазы воспаления, компонентов комплемента, некоторых факторов коагуляции и ингибиторов протеазы, а также изменения в эндотелиальных клетках и фибробластах, которые способствуют развитию фиброза. Стимуляция активации тромбоцитов может вызвать воспалительные реакции. Кроме того, ИЛ-1 вместе с ИЛ-6 усиливают в клетках печени продукцию факторов свертывания, ингибиторов фибринолиза и некоторых белков острой фазы, важнейшими из которых являются С-реактивный белок, фиб-

риноген, сывороточный амилоид А, гаптоглобин, антитрипсин, антихемотрипсин, что будет способствовать их пролиферации и дифференцировке в продуцирующие антитела плазматических клеток. Степень подъема уровня ИЛ-6 в плазме крови, по всей видимости, соответствует степени спаечного процесса в малом тазу.

Под воздействием хронически текущих воспалительных заболеваний придатков происходит нарушение равновесия между фибринолитической и свертывающей системами на различных уровнях. Вследствие нарушения проницаемости стенок сосудов и капилляров происходит выпотевание компонентов крови во внесосудистое пространство, в брюшную полость, синовиальные полости, что приводит к выпадению фибрина, образованию фибриновых сращений между органами брюшной полости, которые не лизируются, а преобразуются в фибриновые спайки.

Снижение содержания в крови ИЛ-4 в группах женщин с III и IV степенями спаечного процесса в малом тазу, свидетельствует о снижении и возможном истощении компенсаторных механизмов со стороны иммунной системы. ИЛ-4 усиливает эозинофилию, накопление тучных клеток, секрецию иммуноглобулинов класса G, гуморальный иммунный ответ, включает синтез иммуноглобулинов класса E активированными В-лимфоцитами, стимулирует популяцию цитокинных Т-лимфоцитов. Активация ИЛ-4 подавляет освобождение цитокинов воспаления и простагландинов из активированных моноцитов, продукцию гамма-интерферона.

Следовательно, изменение цитокиновой системы закономерно отражает метаболические нарушения воспалительных процессов в малом тазу с развитием спаечного процесса. Это, с одной стороны, связано со степенью выраженности оксидативного стресса в результате развития тканевой гипоксии, а с другой – с соотношением провоспалительных и противовоспалительных цитокинов.

#### Литература

1. Antonion N. Isolated torsion of the fallopian tube: a case report and review of the literature / N. Antonion, M. Varras, C. Akrinis et. al. // Clin. Exp. Obstet. Gynecol. 2004. V. 31. № 3. P. 235–238.
2. Donnez J. Taking a history in the evaluation of infertility: obsolete or venerable tradition? / J. Donnez, P. Jadoul // Fertil. Steril. 2004. Jan. V. 81. № 1. P. 16–17.
3. Кауфман О.Я. Макрофаги / О.Я. Кауфман, А.Б. Шехтер // Воспаление: руководство для врачей. М.: Медицина, 1995. С. 115–137.

4. *Серов В.В.* Воспаление: руководство для врачей / В.В. Серов, В.С. Паукова. М.: Медицина. 1993. 219 с.
5. *Серов В.В.* Иммунологические и иммунопатологические аспекты воспаления / В.В. Серов // Воспаление: руководство для врачей. М.: Медицина, 1995. С. 219–240.
6. *Кузник Б.И.* Взаимосвязи иммуногенеза и гемостаза / Б.И. Кузник, Н.Н. Цыбиков // Физиология системы гемостаза: пособие для студентов и слушателей институтов усовершенствования врачей. М., 1995. С. 160–172.
7. *Останин А.А.* Цитокинопосредованные механизмы развития системной иммуносупрессии у больных с гнойно-хирургической патологией / А.А. Останин, О.Ю. Леплина, М.А. Тихонова и др. // Цитокины и воспаление. 2002. Т. 1. № 1. С. 38–45.
8. *Черешнев В.А.* Иммунология воспаления: роль цитокинов / В.А. Черешнев, Е.Ю. Гусев // Медицинская иммунология. 2001. Т. 3. № 3. С. 361–368.
9. *Лагинский В.И.* Патогенетические механизмы развития спаечного процесса у гинекологических больных и его послеоперационная профилактика на основе анамнеза фенотипа ацетилирования: автореф. дис. ... канд. мед. наук. / В.И. Лагинский. М., 1995. 28 с.
10. *Johnson N.P.* Cochrane review: postoperative procedures for improving fertility following pelvic reproductive surgery / N.P. Johnson, A. Watson // Hum. Reprod. Update. 2000. May–Jun. V. 6. № 3. P. 259–267.
11. *Гаспаров А.С.* Воспалительные заболевания придатков матки / А.С. Гаспаров, Н.И. Волков, И.Е. Корнеева // Проблемы репродуктологии. 1999. Т. 5. № 9. С. 43–44.
12. *Hochachka P.W.* The brain at high altitude: hypometabolism as a defiance against chronic hypoxia? So / P.W. Hochachka, C.M. Clark, W.A. Brown et.al. // V. Cered. Blood. Flom. Metab. 1994. Jul. V. 14. № 4. P. 671–679.