

## ГІНЕКОЛОГІЯ

УДК 618.12-022.2: 612.017.11

*Н.В. Капустник**Харківський національний медичний університет***ПАТОГЕНЕТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ  
ХРОНІЧНИХ ЗАПАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ПРИДАТКІВ МАТКИ**

Представлені дані про патогенетичні особливості перебігу хронічних запальних захворювань придатків матки на підставі даних клініко-імунологічного обстеження у 45 жінок репродуктивного віку. У ході дослідження було виявлено, що розвиток хронічних запальних захворювань придатків матки супроводжується розладами у місцевому та системному імунітеті. Цитокиновий дисбаланс у перитонеальній порожнині поєднується зі зниженням місцевого імунітету статевих органів.

**Ключові слова:** хронічні запальні захворювання придатків матки, імунітет, цитокіни.

У структурі гінекологічних захворювань запальні захворювання жіночих статевих органів займають перше місце серед усієї гінекологічної патології [1, 2]. Запальні захворювання придатків матки виявляють у 60,0–92,7 % усіх гінекологічних хворих, а загальне число пацієток з цим діагнозом досягає 1 млн щорічно, з них 30 % потребують стаціонарного лікування [3]. Останнім часом частота запальних захворювань придатків матки зросла на 13 % у загальній популяції жінок фертильного віку [1, 4].

В сучасних умовах характерними особливостями запальних захворювань придатків матки є багатовогнищеві ураження, мікст-інфекції, переважання підгострих і персистентних клінічних форм, торпідність перебігу, схильність до хронізації і рецидивування, розвитку спайкового процесу і формування гнійних утворень придатків матки [3, 5]. При цьому ступінь порушень не стільки пов'язана з тривалістю перебігу захворювання, скільки з невчасністю звернення за допомогою, нераціональним призначенням антибіотиків, еволюцією мікробного чинника, зниженням імунореактивності [6–8].

Останніми роками багатоаспектні дослідження розширили уявлення про етіопатогенез хронічних запальних захворювань придатків матки. Зокрема, продемонстровано опосередковане дисбалансом імунної системи порушення адекватної відповіді на впровадження патогенного агента [9, 10]. Зміни місцевого імунітету, що виникають на тлі основного патологічного процесу, є наслідком імунного запалення і пов'язані з порушенням структури і функції клітинних мембран [11, 12]. Проте, незважаючи на значні досягнення в цій області, проблема імунопатогенезу хронічних запальних захворювань придатків матки залишається дискусійною і до кінця не дослідженою.

Метою дослідження було визначення патогенетичних особливостей перебігу хронічних запальних захворювань придатків матки на підставі даних проведеного клініко-імунологічного обстеження.

**Матеріалі і методи.** Було проведено дослідження 75 жінок репродуктивного віку, із них дослідну групу склали 45 пацієток з хронічними запальними захворюваннями придатків матки, 30 практично здорових

© Н.В. Капустник, 2015

жінок, що не мають хронічних запальних захворювань придатків матки, склали контрольну групу; усім жінкам проводилися мікробіологічні дослідження вмісту піхви, уретри, цервікального каналу загальноприйнятими методами: посів на тверді й рідкі живильні середовища з наступним виділенням ізолятів і їх мікроскопічною, біохімічною й серологічною ідентифікацією у відповідності з таксономічними тестами визначника бактерій Берджи. Для визначення хламідій, генітальних мікоплазм, уреоплазм використовували імуноферментний метод, полімеразну ланцюгову реакцію (ПЛР). У пробах крові визначали наявність специфічних антитіл до вірусів групи герпесу (I і II типів), цитомегаловірусу. Бактеріальний вагіноз діагностували за допомогою комплексу методів: бактеріоскопія, оцінка рН слизу і амінового тесту. Аспірацію перитонеальної рідини виконували спеціальною системою (аспіраційна трубка зі шприцем), адаптовану до троакарів лапароскопічного набору. Концентрацію в сироватці крові та перитонеальній рідині IgA, IgM, G та s'IgA визначали спектрофотометричним методом за В. В. Чіркіним зі співавт. Вміст лізоциму в секреті цервікального каналу визначали турбодиметричним методом за К.Ф. Чернушенко. Аутоантитіла до колагену і еластину визначали методом ІФА, використовуючи стандартні набори тест-систем «Гранум» (Харків), «Навина» (Москва).

Рівень вмісту прозапальних і протизапальних цитокінів та ІНФγ у перитонеальній рідині та сироватці крові визначали методом ІФА. Використовувалися комерційні тест-системи виробництва ЗАО «Вектор Бест» (Росія).

**Результати та їх обговорення.** Залежно від ступеня чистоти піхви обстежені жінки дослідної групи розподілялися: II ступінь – 15 (33,3 %) хворих, III ступінь – 26 (57,8 %), IV ступінь – 4 (8,9 %) пацієнток.

Згідно з даними бактеріоскопічного дослідження виділень із піхви у хворих на хронічні запальні захворювання придатків матки, найбільше часто виявляли *Gardnerella vaginalis* – у 14 (31,1 %) хворих і *Candida albicans* – у 18 (40 %) пацієнток.

За результатами бактеріологічного дослідження серед збудників захворювання *St. aureus* був виділений у 28 (62,2 %) хворих.

*St. pyogenes* висівали у 15 (33,3 %) хворих. У 14 (31,1 %) хворих виділені збудники в чистій культурі, у 31 (68,9 %) пацієнтки – різні асоціації мікроорганізмів.

За допомогою ПЛР *Chl. trachomatis* було виявлено у 7 (15,6 %) хворих, *Mycoplasma hominis* – у 4 (8,9 %), *Ureaplasma urealyticum* – у 5 (11,1 %), *Herpesvirus simplex* – у 6 (13,3 %), *Cytomegalovirus* – у 3 (6,7 %) хворих.

Бактеріоскопічне дослідження жінок контрольної групи виявило I ступінь чистоти піхви у трьох (10 %), II ступінь – у 27 (90 %). При бактеріологічному дослідженні виділень з уретри, піхви та цервікального каналу патогенну мікрофлору не знайдено.

Серед гуморальних чинників імунітету в перитонеальній рідині спостерігається достовірне підвищення концентрації IgG: ( $0,83 \pm 0,04$ ) г/л у дослідній групі проти ( $0,23 \pm 0,01$ ) г/л у контрольній,  $p < 0,05$ ) і зниження вмісту IgA: ( $0,19 \pm 0,01$ ) та ( $0,31 \pm 0,02$ ) г/л у дослідній та контрольній групах відповідно ( $p < 0,05$ ). Рівень IgM у перитонеальній рідині хворих [ $(0,15 \pm 0,02)$  г/л] достовірно не відрізнявся від такого у жінок контрольної групи [ $(0,12 \pm 0,01)$  г/л].

Оскільки IgG є показником гуморальної імунної реакції вторинного типу, його підвищення підтверджує хронічний характер запалення.

При вивченні цитокинового профілю перитонеальної рідини було встановлено підвищення концентрації основних прозапальних цитокінів: ІЛ-1β ( $12,5 \pm 1,4$ ) пг/мл в дослідній групі проти ( $2,2 \pm 0,20$ ) пг/мл у контрольній ( $p < 0,05$ ), ІЛ-6 ( $31,3 \pm 6,5$ ) пг/мл проти ( $9,2 \pm 1,13$ ) пг/мл ( $p < 0,05$ ), ФНПα ( $2,1 \pm 0,4$ ) проти ( $0,5 \pm 0,06$ ) пг/мл ( $p < 0,05$ ) і тенденція до зниження рівня протизапального цитокіна ІЛ-10: ( $7,6 \pm 0,9$ ) пг/мл в дослідній групі та ( $8,1 \pm 0,9$ ) пг/мл в контрольній). У пацієнток з хронічними запальними захворюваннями придатків матки спостерігалось збільшення ІЛ-8 майже у 2 рази: ( $7,9 \pm 0,9$ ) пг/мл проти ( $4,3 \pm 0,6$ ) пг/мл ( $p < 0,05$ ). Найбільшою мірою серед вивчених цитокінів спостерігалось підвищення концентрації ІЛ-1β і ФНПα (відповідно в 5,6 і 4,6 раза), найменшою – ІЛ-6 (у 3,4 раза).

У хворих відбувалося порушення співвідношення між про- і протизапальними цитокінами. Співвідношення ІЛ-1β/ІЛ-10 склало

1,6 відн. од., ІЛ-6/ІЛ-10 – 4,1 відн. од., ФНП $\alpha$ /ІЛ-10 – 0,2 відн. од. У нормі ІЛ-1 $\beta$ /ІЛ-10 дорівнює 0,27 відн. од., ІЛ-6/ІЛ-10 – 1,13 відн. од., ФНП $\alpha$ /ІЛ-10 – 0,06 відн. од. Також у хворих спостерігалось достовірне підвищення концентрації ІЛ-8, який має виражені хемотаксичні властивості і здатний кумулювати в місці запалення імунотропні клітини (макрофаги, лімфоцити). Місцевий цитокіновий дисбаланс, що спостерігається у хворих, може бути причиною зниження рівня імунного реагування, спрямованого на відновлення місцевого гомеостазу і підтримку нормального функціонування органів, а також може змінювати імунні реакції, додаючи їм агресивний характер.

Таким чином, місцевий імунотропний процес у жінок із хронічними запальними захворюваннями придатків матки характеризується цитокіновим дисбалансом, обумовленим підвищенням концентрації прозапальних цитокінів і хемотаксису ІЛ-8.

В окремі серії досліджень було встановлено, що порушення місцевого імунітету в перитонеальній порожнині поєднуються зі зниженням місцевого імунітету статевих органів.

Так, концентрація секреторного ІgA і лізоциму в секреті цервікального каналу пацієнок із хронічними запальними захворюваннями придатків матки була достовірно нижча, ніж у жінок контрольної групи (таблиця).

*Концентрація секреторного ІgA і лізоциму в секреті цервікального каналу хворих на хронічні запальні захворювання придатків матки*

Показник	Хворі на ЗЗПМ (n=90)	Контрольна група (n=30)
s'IgA, г/л	0,11 $\pm$ 0,02*	0,16 $\pm$ 0,01
Лізоцим, мкг/мл	19,6 $\pm$ 2,4*	28,9 $\pm$ 1,2

*Примітка.* \*  $p < 0,05$  в порівнянні з контрольною групою.

При вивченні імуноглобулінів сироватки крові жінок із хронічними запальними захворюваннями придатків матки було встановлено достовірне підвищення концентрації ІgG (14,45 $\pm$ 0,78 г/л) і зниження концентрації ІgA до (2,36 $\pm$ 0,17) г/л у порівнянні з жінками контрольної групи – (1,12 $\pm$ 0,12) і (3,6 $\pm$ 0,28) г/л відповідно ( $p < 0,05$ ).

При цьому у жінок дослідної групи концентрація ІgM достовірно не відрізнялася від такої у контролі (1,35 $\pm$ 0,18) та (1,12 $\pm$ 0,12) г/л відповідно.

У хворих порівняно із контрольною групою спостерігалось підвищення вмісту тканинно-специфічних аутоантитіл. Так, у хворих рівень антитіл до колагену і еластину складав (1,3 $\pm$ 0,1) відн. од., в контрольній групі – (1,1 $\pm$ 0,01) відн. од. Ці значення свідчать про те, що аутоімунний процес, що розвинувся у хворих, має направлений специфічний характер. Поява аутоантитіл до елементів сполучної тканини може приводити до деструктивних процесів яєчників і втрати їх функції.

При вивченні цитокінового статусу хворих на хронічні запальні захворювання придатків матки було встановлено, що в сироватці, як і в перитонеальній рідині, спостерігається цитокіновий дисбаланс, пов'язаний з підвищенням рівня прозапальних цитокінів: ІЛ-1 $\beta$  (7,3 $\pm$ 0,7) та (1,8 $\pm$ 0,20) пг/мл у дослідній та контрольній групах відповідно ( $p < 0,05$ ), ІЛ-6 (36,4 $\pm$ 3,9) та (12,1 $\pm$ 1,23) пг/мл ( $p < 0,05$ ), ФНП $\alpha$  (1,8 $\pm$ 0,2) та (0,7 $\pm$ 0,04) пг/мл відповідно ( $p < 0,05$ ). При цьому в сироватці крові хворих, як і в перитонеальній рідині, відмічено тенденцію до зниження ІЛ-10 до (8,9 $\pm$ 0,9) пг/мл в дослідній групі проти (9,2 $\pm$ 0,9) пг/мл у контрольній, ІНФ $\gamma$  до (7,1 $\pm$ 1,1) пг/мл проти (8,2 $\pm$ 1,0) пг/мл відповідно.

Звертає увагу, що в сироватці крові хворих підвищення рівня ІЛ-1 $\beta$  та ФНП $\alpha$  було меншим, ніж у перитонеальній рідині. Так, у сироватці крові рівень ІЛ-1 $\beta$  підвищився в 4,1 раза, в перитонеальній рідині в 5,6 раза;

ФНП $\alpha$  – в 2,5 і 4,2 раза відповідно; ІЛ-6 – в 3,0 та 3,4 раза відповідно. Це свідчить про підвищену продукцію прозапальних цитокінів *in situ*.

Слід відмітити, що цитокіновий дисбаланс може призводити до хронічного агресивного перебігу імунних реакцій і запального процесу. Також порушення балансу цитокінів, засноване на рівновазі альтернативних за біологічною активністю цитокінових пулів, здатне загострювати перебіг захворювання.

Таким чином, результати дослідження вказують, що частота хронічних запальних захворювань придатків матки залежить від ступеня чистоти і контамінації піхви, а також від різноманітності та активності збудників даного процесу.

Розвиток хронічних запальних захворювань придатків матки супроводжується розладами у місцевому та системному імунітеті: наявністю цитокінового дисбалансу внаслідок підвищення рівню прозапальних цитокі-

нів, низьким рівнем IgA перитонеальній рідині та сироватці крові.

Враховуючи регуляторну роль імунної системи в патогенезі запальних реакцій, а також розлади в системному і місцевому імунітеті у жінок із хронічними запальними захворюваннями придатків матки, вважаємо важливим включення в комплексне лікування цих хворих імунокоригуючих засобів, що дозволить знизити частоту загострень хронічного процесу та прискорить термін лікування даної патології.

### Список літератури

1. Венцківський Б. М. Інфекції, що передаються статевим шляхом / Б. М. Венцківський, В. О. Товстановська // Мистецтво лікування. – 2004. – № 6. – С. 52–55.
2. Nunez E. M. Acute pelvic inflammatory disease / E. M. Nunez // Rev. Enferm. – 2008. – V. 232. – P. 17–20.
3. Антоненко І. В. Роль інфекційного фактора в патогенезі хронічних запальних захворювань внутрішніх жіночих статевих органів / І. В. Антоненко // Вісник наукових досліджень. – 2003. – № 1. – С. 28–29.
4. McNeely S. G. Jr. Pelvic inflammatory disease / S. G. Jr. McNeely // Curr. Opin. Obstet. Gynecol. – 2007. – V. 4, № 5. – P. 682–686.
5. Татарчук Т. Ф. Мікробіоценоз піхви у різні вікові періоди / Т. Ф. Татарчук, А. А. Саркісян // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2006. – № 3. – С. 50–52.
6. Батырова А. К. О диагностическом и прогностическом значении иммунологических исследований у женщин с воспалительными процессами придатков матки / А. К. Батырова, Н. Н. Мезинова, Л. Б. Шаронина // Акушерство и гинекология. – 2003. – № 5. – С. 71–73.
7. Вовк І. Б. Імунологічний статус жінок з генітальним ендометріозом на тлі запальних процесів геніталій / І. Б. Вовк, В. К. Кондратюк, Г. В. Чубей // Проблеми, достижения и перспективы развития медико-биологических наук и практического здравоохранения : Труды Крымского государственного университета им. С. И. Георгиевского. – 2009. – Т. 145, ч. II. – С. 60–63.
8. Сухих В. Н. Механизмы иммунной защиты при острых и хронических заболеваниях органов репродуктивной системы / В. Н. Сухих, Л. В. Ванько // Акушерство и гинекология. – 2006. – Приложение. – С. 17–24.
9. Білик Н. М. Інтерлейкіни – високоінформативні маркери активності запального процесу в придатках матки / Н. М. Білик // Лікарська справа. – 2001. – № 3. – С. 159–161.
10. Состояние иммунной и интерфероновой системы у больных воспалительными заболеваниями придатков матки / Ж. А. Каграманова, В. С. Сускова, В. И. Емец, В. В. Малиновская // Медицинская иммунология. – 2002. – Т. 4, № 2. – С. 276.
11. Бурменская О. В. Состояние локального иммунитета при хроническом рецидивирующем вульвовагинальном кандидозе / О. В. Бурменская, Г. Р. Байрамова, О. С. Непша // Акушерство и гинекология. – 2011. – № 1. – С. 52–56.
12. Uterine receptivity and cytokines : new concepts and new applications / N. Ledee, S. Dubanchet, P. Oger [et al.] // Gynecol. Obstet. Investig. – 2007. – V. 64, № 3. – P. 138–143.

### **Н.В. Капустник**

#### **ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКИХ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПРИДАТКОВ МАТКИ**

Представлены данные о патогенетических особенностях течения хронических воспалительных заболеваний придатков матки на основании данных клинико-иммунологического обследования

---

45 жінок репродуктивного віку. Було встановлено, що розвиток хронічних запальних захворювань придатків матки супроводжується порушеннями в місцевому і системному імунітеті. Наряду з цитокіновим дисбалансом в перитонеальній порожнині, відбувається зниження місцевого імунітету статевих органів.

**Ключевые слова:** хронічні запальні захворювання придатків матки, імунітет, цитокіни.

*N.V. Kapustnik*

**PATHOGENETIC FEATURES OF CHRONIC INFLAMMATORY DISEASES  
OF THE UTERINE APPENDAGES**

The article presents data on pathogenetic peculiarities of chronic inflammatory diseases of the uterine appendages conducted on the basis of clinical and immunological examination in 45 women of reproductive age. The control group included 30 healthy women. The study found that development chronic inflammatory diseases of the uterine appendages accompanied by disorders in local and systemic immunity. Cytokine imbalance in the peritoneal cavity combined with a decreasing in local immunity of genitals.

**Keywords:** *chronic inflammatory diseases of the uterine appendages, immunity, cytokines.*

*Поступила 16.10.15*