

Л.Ф. Яковенко, Л.Л. Сидорик, Інститут молекулярної біології і генетики НАН України; О.В. Ромащенко, д.м.н., професор, А.В. Руденко, М.О. Щербак, ДУ «Інститут урології НАМН України»; І.А. Обухова, Л.М. Лазаренко, М.Я. Співак, Інститут мікробіології і вірусології ім. Д.К. Заболотного НАН України, м. Київ

Діагностична значимість показників імунітету у жінок із хронічними запальними захворюваннями органів малого тазу

Запальні захворювання органів малого тазу характеризуються латентним перебігом, відсутністю виражених клінічних ознак захворювання, складністю лабораторної діагностики інфекційних чинників, що спричиняють їх розвиток, тощо. Несвоєчасно розпочате або нераціональне лікування призводить до хронізації запального процесу. Традиційні антибактеріальні та хіміотерапевтичні засоби, які використовуються для лікування хронічних запальних захворювань органів малого тазу (ХЗЗОМТ), часто не дають бажаного результату. Це стосується в першу чергу тих випадків, коли тривалий запальний процес з частими рецидивами супроводжується значними анатомічними змінами з боку органів малого тазу, які в 35-42% випадків поєднуються з фоновими захворюваннями шийки матки (ерозії, ендоцервіцити) [1]. У клінічній практиці в період загострення ХЗЗОМТ та на етапі їх реабілітації використовують імуноотропні препарати. Прийнято вважати, що їх призначення має базуватися на результатах дослідження показників імунітету (функціональної активності фагоцитуючих клітин, гуморальної та клітинної ланок імунітету) та особливостях механізму дії обраних імуномодуляторів [2].

Метою цієї роботи було визначення діагностичної значимості досліджуваних нами показників імунітету та доцільності їх використання для контролю ефективності лікування жінок із ХЗЗОМТ.

Матеріали та методи

Проведено клініко-лабораторне обстеження 40 жінок віком від 18 до 45 років із ХЗЗОМТ, тривалість захворювання становила від 3 до 9 років: перша група – 20 жінок із ХЗЗОМТ, друга група – 20 жінок із ХЗЗОМТ, ускладненими трубним безпліддям. Контрольну групу становили 20 клінічно здорових жінок, співставних за віком.

Мікробіологічне дослідження включало культуральне виявлення бактерій різних таксономічних груп, грибів, мікоплазм, уреоплазм у пробах патологічного матеріалу. Етіологічний діагноз захворювання встановлювали шляхом комплексного мікробіологічного та цитологічного дослідження матеріалу зі слизової оболонки цервікального каналу та уретри обстежених. Для визначення *Chlamydia trachomatis* застосовували комплекс методів: реакцію імунофлюоресценції (ПІФ та РНІФ), цитоскопію мазка, пофарбованого за Романовським-Гімза. У пробах крові визначали наявність антитіл до цитомегаловірусу, *S. trachomatis*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*. Детекцію нуклеїнових кислот збудників проводили за допомогою полімеразної ланцюгової реакції.

Дослідження показників імунітету включало визначення функціональної активності фагоцитуючих клітин, показників клітинного та гуморального імунітету. Здатність моноцитів (мн) та нейтрофілів (нф) периферичної крові до фагоцитозу вивчали у мікроскопічному тесті з використанням тест-культури *Staphylococcus aureus*, штам 209. Визначали показник фагоцитозу (ПФ) – кількість фагоцитуючих клітин на 100 підрахованих (%) та фагоцитарне число (ФЧ) – кількість бактерій, захоплених одним фагоцитом (ум. од.). Бактерицидну активність (%) мн та нф периферичної крові вивчали за допомогою тесту відновлення тетразолію нітросинього (НСТ-тест) [3]. Різницю між величинами індукованого *S. aureus* та спонтанного НСТ-тесту оцінювали як функціональний резерв (ФР) фагоцитуючих клітин. Дослідження ІФН-статусу включало визначення рівнів сироваткового ІФН; рівня продукції ІФН- α лейкоцитами периферичної крові при його індукції *in vitro* вірусним індуктором (вірус хвороби Ньюкасла, штам Канзас); рівня продукції ІФН- γ лімфоцитами периферичної крові при його індукції *in vitro* мітогеном (фітогемаглютинін). Титрування ІФН (ОД/мл) проводили за загальноприйнятою методикою [4]. Ідентифікацію поверхневих структур Т- та В-лімфоцитів, а також субпопуляцій Т-лімфоцитів здійснювали за допомогою наборів моноклональних антитіл серії Leu (Becton Dickinson, США) у прямому імунофлюоресцентному тесті. Визначали процентний уміст (%) у периферичній крові CD3+, CD4+, CD8+, CD19+-клітин. Результати обчислювали на проточному цитофлуориметрі FAC Star Plus (Becton Dickinson, США). Визначення рівнів імуноглобулінів (г/л) IgA, IgM, IgG у сироватці крові

проводили за допомогою методу радіальної імунодифузії у гелі за Mancini. Рівень циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) у сироватці крові (од. опт. густини) визначали за допомогою методу преципітації з 3,5% розчином поліетиленгліколю. Антитіла до GroEl *E. coli* (прокаріотичний гомолог Hsp60 людини та хламідійного Hsp60) виявляли у сироватці крові методом ELISA з модифікаціями [5]. Антиген GroEl *E. coli* було надано кандидатом біологічних наук, старшим науковим співробітником відділу сигнальних систем клітини ІМБіГ НАН України Р.Г. Киямовою, за що висловлюємо подяку.

Статистичний аналіз результатів здійснювали за допомогою пакета програм STATISTICA 6.0 (Stat-Soft, 2001, США). Для порівняння вибірок досліджуваних груп використовували U-критерій Манна-Уїтні (Mann-Whitney U-test), частину результатів представлено у вигляді середніх значень із вказівкою на середні квадратичні відхилення. Порівняння вибірових часток здійснювали, як описано [6].

Коефіцієнт взаємного спряження (статистичний параметр, що характеризує сукупності з якісною класифікацією) визначали за формулою [7]:

$$K = \frac{(n_{11} \times n_{22} - n_{12} \times n_{21})}{\sqrt{(n_{11} \times n_{12} \times n_{21} \times n_{22})}}$$

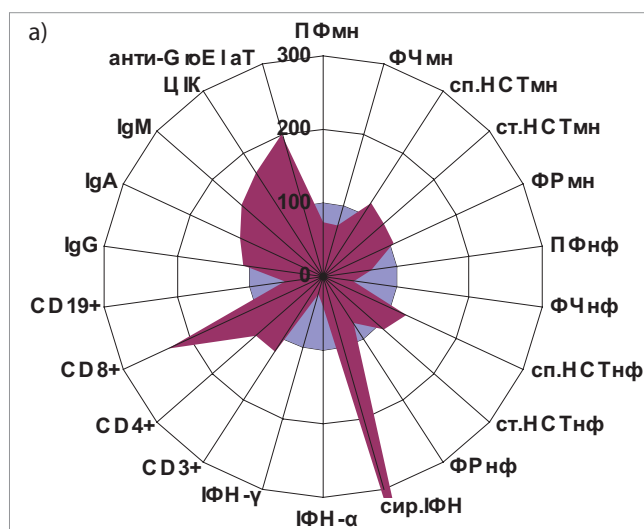


Рис. 1. Показники імунітету у жінок із ХЗЗОМТ (а) та у жінок із ХЗЗОМТ, ускладненими трубним безпліддям. Середні значення імунологічних показників представлено у відсотках відносно норми, прийнятої за 100% (радіус кола)

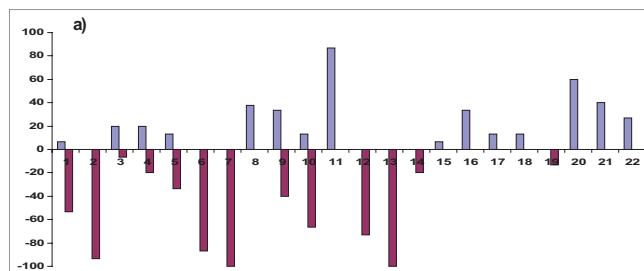
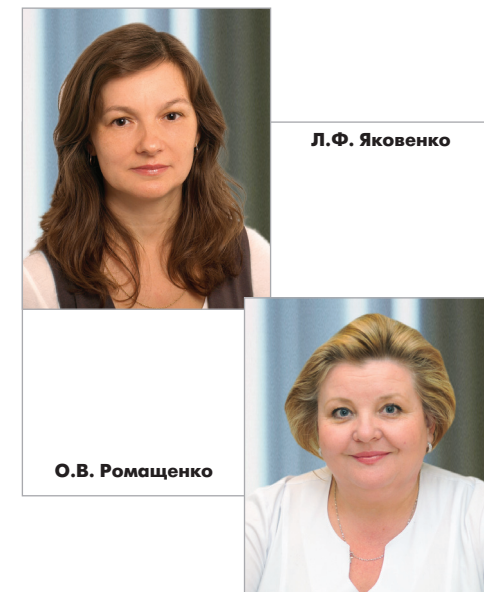


Рис. 2. Частотний аналіз показників імунітету у жінок із ХЗЗОМТ (а) та у жінок із ХЗЗОМТ, ускладненими трубним безпліддям. У кожній групі хворих за кожним імунологічним показником представлено відсоток хворих зі значенням показника вище верхньої межі норми (стовпчики вгору від горизонтальної осі) або нижче нижньої межі норми (стовпчики вниз від горизонтальної осі).
1. ПФ (мн); 2. ФЧ (мн); 3. спонтанний НСТ-тест (нф); 4. стимульований НСТ-тест (нф); 5. функціональний резерв (мн); 6. показник фагоцитозу (нф); 7. фагоцитарне число (нф); 8. спонтанний НСТ-тест (нф); 9. стимульований НСТ-тест (нф); 10. ФР (нф); 11. сироватковий ІФН; 12. продукція ІФН- α *in vitro* у відповідь на вірусну індукцію; 13. продукція ІФН- β *in vitro* у відповідь на мітогенну індукцію; 14. CD3+; 15. CD4+; 16. CD8+; 17. CD19+; 18. IgG; 19. IgA; 20. IgM; 21. ЦІК; 22. анти-GroEl антитіла



Результати та обговорення

Згідно з результатами проведених досліджень до початку лікування у пацієнок обох груп порівняно з контролем спостерігалось статистично достовірне зниження показника ФЧ (нф) ($2,86 \pm 0,89$ ум. од. – перша група, $2,67 \pm 0,92$ ум. од. – друга група, у групі контролю – $7,1 \pm 2,4$ ум. од., $p < 0,05$), здатності клітин периферичної крові до продукції ІФН- α ($20,8 \pm 14,4$ ОД/мл – перша група, $12,44 \pm 8,11$ ОД/мл – друга група, у групі контролю – $50,4 \pm 8,5$ ОД/мл, $p < 0,05$) та ІФН- γ у відповідь на індукцію *in vitro* ($4,53 \pm 2,33$ ОД/мл – перша група, $5,78 \pm 4,74$ ОД/мл – друга група, у групі контролю – $19,4 \pm 6,8$ ОД/мл, $p < 0,05$), підвищення сироваткових рівнів ІФН ($13,33 \pm 8,77$ ОД/мл – перша група, $13,33 \pm 8,0$ ОД/мл – друга група, у групі контролю – $3,0 \pm 1,9$ ОД/мл, $p < 0,05$), IgM ($2,32 \pm 1,39$ г/л – перша група, $2,25 \pm 1,04$ г/л – друга група, у групі контролю – $1,58 \pm 0,56$ г/л, $p < 0,05$). У жінок другої групи також виявлено статистично достовірне підвищення (у 2 рази) рівнів анти-GroEl антитіл у сироватці крові порівняно з контролем ($p = 0,00053$). Між двома групами пацієнок за середніми значеннями досліджених імунологічних показників не було виявлено статистично достовірної різниці.

Графічне зображення показників імунітету свідчить, що у жінок досліджуваних груп виявлені зміни мали однонаправлений характер (рис. 1).

Частотний аналіз. Аналіз результатів за середніми показниками дає змогу виявити загальні закономірності. Проте середне для групи пацієнтів значення будь-якого показника не завжди виходить за межі умовної норми, хоча індивідуальні показники

у більшості випадків виходять за її межі [8]. Проведено частотний аналіз, суть якого полягає у виявленні пацієнтів, які мають однорідні показники [9]. Ми визначали відсоток жінок у групах зі значеннями показників вище верхньої або нижче нижньої межі норми. Дані, представлені на рисунку 2, вказують на високу частоту виявлення в обох групах зниження ПФ (нф) (у 86,7 та 77,8% жінок першої та другої групи відповідно), ФЧ (нф) (100% жінок в обох групах), ФР (нф) (66,7 та 77,8% відповідно), продукції ІФН- α лейкоцитами периферичної крові при його індукції *in vitro* вірусним індуктором (100 та 88,9% відповідно), продукції ІФН- γ лімфоцитами периферичної крові при його індукції *in vitro* мітогеном (100 та 88,9% відповідно), підвищення сироваткових рівнів ІФН (86,7 та 100% відповідно) та ІgM (60 та 66,7% відповідно). У жінок другої групи частіше порівняно з пацієнтками першої групи спостерігалася підвищення відносного вмісту CD4+T-клітин (77,7 проти 33,3%, $p < 0,05$), сироваткових рівнів анти-GroE1 антитіл (75 проти 27%, $p < 0,05$).

Ступінь імунних змін. Важливим є питання, які зміни в системі імунітету слід вважати основою для включення до комплексної терапії імунотропних препаратів. О.М. Земсков (1995) запропонував метод виявлення імунних порушень за такою формулою:

(показник конкретного хворого/показник, прийнятий за норму – 1) × 100

Якщо розрахована величина має знак «мінус», у пацієнта визначається імунна недостатність, якщо знак «плюс» – активація імунної системи. Якщо одержана величина знаходиться в інтервалі 1-33%, то це відповідає першому ступеню імунних порушень, 34-66% – другому, понад 66% – третьому. В останніх двох випадках, на думку автора, усунення імунних порушень є обов'язковим [9].

Цей метод було використано для аналізу показників імунітету в обстежених жінок у модифікації. За кожним імунологічним показником визначали пацієнток, у яких досліджуваний показник знаходився в межах норми, а у жінок, у яких імунологічні

показники відрізнялися від значень норми, вираховували ступінь імунних змін, використовуючи значення нижньої або верхньої межі норми.

За результатами проведених досліджень, у жінок першої групи частіше виявляли зміни показників імунітету 2 ступеня, а у жінок другої групи – 3 ступеня (табл.).

В окремих випадках за умов затяжного або рецидивуючого перебігу ХЗЗОМТ зміни імунологічних показників можуть бути відсутніми. Це може свідчити про те, що до патогенезу захворювання були залучені компоненти, дослідження яких не проводилося. Призначення у таких випадках імунотропних препаратів «всліпу» може мати негативний ефект. Однією з умов успішного використання імунотропних препаратів у клінічній практиці є врахування клітин-мішеней, на які вони безпосередньо діють. На практиці часто використовують методи оцінки впливу імунотропних препаратів *in vitro* на одну із функцій окремих клітин імунітету, проте вважають, що такий підхід не є адекватним [10]. На нашу думку, якщо можливо, доцільно здійснювати оцінку впливу імунотропного препарату, який планують використовувати, на імунологічні показники, які залучені до патогенезу захворювання і зміни яких є найбільш істотними у конкретного пацієнта.

Коефіцієнт діагностичної значимості. Проведено нами імунологічне обстеження жінок із ХЗЗОМТ включало дослідження 22 показників імунітету. Коефіцієнт діагностичної значимості досліджених показників визначали за формулою А.Д. Горелика та В.А. Скрипкина:

$$K = 2(\sigma_1^2 + \sigma_2^2) / (M_1 + M_2)^2,$$

де σ_1 та σ_2 – середнє квадратичне відхилення, M_1 та M_2 – середня арифметична величина показника. Чим менша величина K , тим більшою мірою цей показник відрізняється від заданого рівня норми [9].

За результатами наших досліджень, коефіцієнти діагностичної значимості розташувалися таким чином:

ХЗЗОМТ:

CD4+ → ПФнф → CD8+ → ІФН α → ФЧнф → ІФН γ → ІgM → сироватковий ІФН → ФРнф.

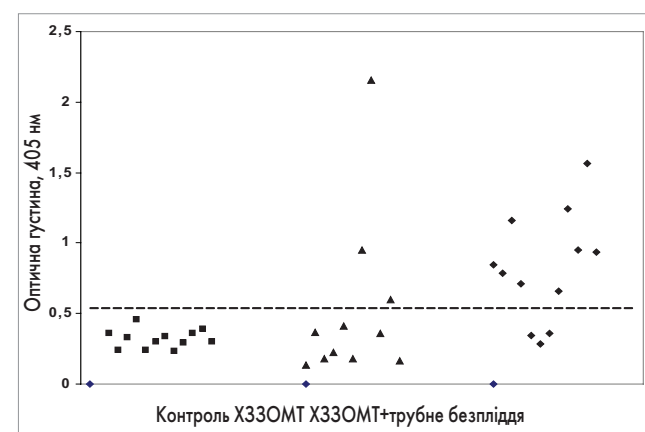


Рис. 3. Імунореактивність сироваток до GroE1 E. coli у клінічно здорових жінок та жінок із ХЗЗОМТ

ХЗЗОМТ, ускладнені трубним безпліддям:

CD4+ → ПФнф → CD8+ → ІФН α → ФЧнф → ІgM → ІФН γ → анти-GroE1 антитіла → ФРнф → сироватковий ІФН.

За допомогою коефіцієнта діагностичної значимості з усіх досліджених показників відбирають три провідних, які найбільше відрізняються від нормальних значень. Вважають, що зміна саме цих показників імунітету відіграє важливу роль у патогенезі захворювання [9]. У цій формулі використовуються середні значення показників, втім, оцінка показників за середніми значеннями є неточною. На нашу думку, більш важливими є результати частотного аналізу та визначення ступеня імунних змін.

За результатами проведених досліджень, у обстежених жінок до початку лікування спостерігалися виражені зміни показників імунітету. У переважній більшості пацієнток виявлено зниження фагоцитарної активності нф (2-го та 3-го ступеня), що відображає наявність хронічних запальних процесів в організмі і є несприятливою прогностичною ознакою. Зміна метаболічної активності фагоцитуючих клітин (за результатами НСТ-тесту), зокрема її підвищення у третини обстежених (2-го та 3-го ступеня) свідчить про здатність клітини реалізувати функції хемотаксису, фагоцитозу, дегрануляції тощо. Проте зниження ФР нф (2-го та 3-го ступеня) у 66,7 та 77,8% жінок першої та другої групи відповідно вказує на значне зменшення компенсаторних можливостей організму.

До початку лікування у 86,7% жінок першої групи та у всіх (100%) жінок другої групи виявлено підвищення рівнів сироваткового інтерферону 3-го ступеня. Встановлено, що у жінок із ХЗЗОМТ сироватковий ІФН представлено в основному кислотолабільним ІФН- α , який функціонально не активний [2].

Відносний уміст CD4+T-лімфоцитів був підвищеним у третини (33,3%) жінок першої групи та 77,7% жінок другої групи, проте це були зміни 1-го ступеня. Відносний уміст CD8+T-лімфоцитів був підвищеним у 13,3% жінок першої групи та 22,2% жінок другої групи, зниженим – у 11,1% жінок другої групи. Проте це також були зміни 1-го ступеня, за винятком 6,6% жінок першої групи, у яких виявлено зміни 2-го ступеня (підвищення цього показника). CD4+ та CD8+-субпопуляції T-лімфоцитів включають клони з хелперною, супресорною та цитотоксичною активністю, CD4+T-лімфоцити – шей клітини пам'яті. На жаль, не було проведено визначення вмісту таких клонів, а також функціональної активності CD4+ та CD8+ клітин, що є більш важливим питанням.

У жінок обох груп до початку лікування спостерігалася підвищення сироваткових рівнів ІgM (у 46,7 та 44,4% випадків відповідно) 2-го та 3-го ступеня, ІgG (у 13,3 та 11,1%), 2-го ступеня – лише у жінок першої групи. Підвищення зазначених показників у разі запального процесу є ознакою активної імунної відповіді на антигени збудника. З іншого боку, підвищення сироваткових рівнів імуноглобулінів у пацієнтів із захворюваннями з аутоімунним компонентом розцінюють як несприятливу прогностичну ознаку наростаючої продукції аутоантитіл проти власних антигенів організму [9].

Продовження на стор. 18.

Таблиця. Частота виявлення імунних змін 2-го та 3-го ступеня у жінок із ХЗЗОМТ				
Показники	ХЗЗОМТ		ХЗЗОМТ, ускладнені трубним безпліддям	
	2-й ступінь	3-й ступінь	2-й ступінь	3-й ступінь
Моноцити				
ПФ, %	6,6 ↑ 20 ↓		11,1 ↑	
ФЧ (ум. од.), %	20 ↓		11,1 ↓	
Спонтанний НСТ, %	6,6 ↓	13,3 ↑		11,1 ↑ 11,1 ↓
Стимульований НСТ, %	13,3 ↑		11,1 ↑ 22,2 ↓	
ФР, %		13,3 ↑ 26,7 ↓	11,1 ↓	33,3 ↑ 44,4 ↓
Нейтрофіли ПФ, %	46,7 ↓		33,3 ↓	
ФЧ (ум. од.), %	73,3 ↓	6,6 ↓	66,6 ↓	22,2 ↓
Спонтанний НСТ, %	6,6 ↑	26,7 ↑	22,2 ↑	
Стимульований НСТ, %	13,3 ↑ 13,3 ↓	13,3 ↑	11,1 ↑ 11,1 ↓	
ФР, %	13,3 ↓	13,3 ↑ 46,7 ↓	11,1 ↓	66,6 ↓
ІФН-статус		86,7 ↑		100 ↑
Сироватковий ІФН, %				
ІФН- α , %	73,3 ↓	6,6 ↓	33,3 ↓	55,5 ↓
ІФН- γ , %	93,3 ↓	6,6 ↓	55,5 ↓	33,3 ↓
T-і В-клітини				
CD3+, %				
CD19+, %				
CD4+, %				
CD8+, %	6,6 ↑			
Гуморальні фактори				
ІgG (г/л), %	13,3 ↑			
ІgA (г/л), %	6,6 ↓		11,1 ↓	
ІgM (г/л), %	20 ↑	26,7 ↑		44,4 ↑
ЦІК, %	20 ↑	20 ↑	33,3 ↑	22,2 ↑
Анти-GroE1 антитіла, %		42,85 ↑		66,6 ↑

Примітка: ↑ – активація імунної системи, ↓ – недостатність імунної системи.

Л.Ф. Яковенко, Л.Л. Сидорик, Інститут молекулярної біології і генетики НАН України; О.В. Ромащенко, д.м.н., професор, А.В. Руденко, М.О. Щербак, ДУ «Інститут урології НАМН України»; Л.М. Лазаренко, М.Я. Співак, Інститут мікробіології і вірусології ім. Д.К. Заболотного НАН України, м. Київ

Діагностична значимість показників імунітету у жінок із хронічними запальними захворюваннями органів малого тазу

Продовження. Початок на стор. 16.

У жінок із ХЗЗОМТ було визначено рівень антитіл до GroEI E.coli (прокаріотичний гомолог хламідійного Hsp60 та Hsp60 людини). Результати численних клінічних та експериментальних досліджень свідчать про зв'язок між наявністю антитіл до хламідійного Hsp60 та високим ризиком розвитку трубних порушень, ектопічної вагітності, втрати вагітності в ранні терміни, низької результативності запліднення *in vitro* [11, 12, 13, 14]. За даними літератури, гомологія амінокислотних послідовностей GroEI E.coli та Hsp60 людини становить 48,3%, GroEI E.coli та Hsp60 C. trachomatis – 60%. Експериментально було показано, що поліклональні афінно-очищені антитіла до GroEI E. coli розпізнавали ендogenous Hsp60 людини [15]. За даними H. Handley et al. (1996), основні антигенні епітопи для анти-Hsp60 антитіл людини також представлено на GroEI E. coli [16]. Ці факти стали підставою для використання GroEI E. coli як антигена під час дослідження вмісту анти-Hsp60 антитіл у сироватці жінок із ХЗЗОМТ. Індивідуальні показники тестування анти-GroEI антитіл у обстежених пацієнток представлено на рисунку 3. Антитілопозитивною вважали сироватку, оптична густина якої перевищувала середнє значення (М) оптичної густини сироваток клінічно здорових жінок на три стандартних відхилення (sd) – (М+3sd). За результатами наших досліджень, підвищений вміст анти-GroEI антитіл (антитілопозитивні сироватки) виявлено у 52,1% жінок із ХЗЗОМТ. Аналіз результатів з урахуванням клінічної характеристики хворих свідчить, що рівень досліджуваних антитіл був підвищеним у 27,2% жінок із ХЗЗОМТ, а за умови їх ускладнення трубним безпліддям – у 75% (р<0,05 порівняно з групою хворих на ХЗЗОМТ). Найчастіше підвищений рівень таких антитіл визначали у жінок із хламідійною та цитомегаловірусною інфекцією. Виявлено зв'язок між наявністю підвищених рівнів анти-GroEI антитіл та формуванням порушень репродуктивної функції (коефіцієнт взаємного спряження K=0,475; середня сила зв'язку).

Встановлено, що антитіла до мікробних Hsp60, зокрема хламідійного Hsp60, можуть не тільки слугувати маркером для прогнозування ризику формування порушень репродуктивної функції, а й бути залученими до патогенезу ХЗЗОМТ. Показано, що завдяки високій гомології між про- та еукаріотичним Hsp60 антитіла до хламідійного Hsp60 можуть перехресно реагувати з Hsp60 людини (явище молекулярної мімікрії) [17, 18]. Імунна відповідь, перш за все спрямована безпосередньо проти мікробного Hsp60, може спричинити розвиток аутоімунних процесів в організмі людини [11, 19]. Тривала експозиція хламідійного Hsp60 в організмі господаря у результаті персистентної інфекції або повторних інфікувань може призвести до зриву толерантності і розвитку імунної відповіді до консервативних амінокислотних послідовностей, які також представлено на ендogenous Hsp60 людини. Встановлено, що антитіла до хламідійного Hsp60 можуть перехресно реагувати з гомологічними епітопами Hsp60 людини, експресованими на ендотеліальних клітинах маткових труб, що може призводити до порушення їх прохідності [11, 20]. На експериментальних тваринах виявлено зв'язок між наявністю антитіл до хламідійного Hsp60 та розвитком фіброзу маткових труб [21]. Експериментально показано, що моноклональні анти-Hsp60 антитіла здатні підсилити запальні реакції, індуковані Hsp60 (підвищувати продукцію інтерлейкіну-8, фактора некрозу пухлин- α) [22]. На думку авторів, анти-Hsp60 антитіла можуть відігравати патогенетичну роль в аутоімунних процесах, стимулюючи запальні реакції. Встановлено, що антитіла до мікробного Hsp60 можуть потенціювати тромбоз [23]. Вони також здатні

зв'язувати циркулюючий у плазмі крові ендogenous Hsp60 і утворювати імунні комплекси з патологічним впливом на тканини [24].

Висновок

У жінок із ХЗЗОМТ до початку лікування виявлено значні зміни показників імунітету, більші частоти і ступінь вираження зафіксовано у пацієнток із ХЗЗОМТ, ускладненими трубним безпліддям. За результатами проведених досліджень (з урахуванням 22 імунологічних показників), найбільш інформативними для контролю ефективності лікування жінок із ХЗЗОМТ є показники фагоцитарної активності нейтрофілів, ФР нейтрофілів, ІФН-статусу, вміст та функціональна активність субпопуляцій Т-лімфоцитів (CD3+DR+, CD4+ та CD8+клітин), рівень анти-GroEI антитіл. Виявлення підвищених рівнів анти-GroEI антитіл у жінок із ХЗЗОМТ у поєднанні з діагностованою хламідійною, цитомегаловірусною, або хламідійно-цитомегаловірусною інфекцією може вказувати на суттєвий ризик розвитку (або наявність) порушень репродуктивної функції.

Література

1. Романенко А.М., Руденко А.В., Ромащенко О.В., Жежера В.Б. Мікробіологічна та морфологічна характеристика тканин маткових труб, уражених запаленням, у дівчаток-підлітків та юних жінок. ПАГ. 2002; 1: 48-56.
2. Смирнова Л.Е. Применение иммуномодулирующей терапии в комплексном лечении хронических воспалительных заболеваний внутренних половых органов. Consilium Medicum. 2010; 12 (6): 17-20.
3. Грачева М.П. Определение бактерицидной силы альвеолярных макрофагов с помощью НСТ-теста. ЖМЭИ. 1984; 2: 87-89.
4. Григоря С.С., Ершов Ф.И. Методические принципы определения интерферонов статусу. Система интерферона в норме и при патологии. – М.: Медицина, 1996: 147-155.
5. Guilbert B., Dighiero G., Avrameas S. Naturally occurring antibodies against nine common antigens in human sera. Detection, isolation and characterization. J. Immunol. 1982; 128: 2779-2787.
6. Лакін Г.Ф. Биометрия. – М.: Высшая школа, 1980: 293.
7. Урбах В.Ю. Математическая статистика для биологов и медиков. – М.: АН СССР, 1963: 333.
8. Кожемякина Е.Ш., Пичугин А.В., Атауллаханов Р.И. Метод иммунных рядов (immune array) для сравнительного анализа многопараметровых иммунограмм, применение метода для анализа особенностей иммунограмм больных бактериальными инфекциями. Иммунология. 2008; 5: 306-311.
9. Клиническая иммунология (под ред. А.В. Караулова). – М: Медицинское информационное агентство, 1999: 603.
10. Бережная Н.М. Иммунологические исследования в клинике: состояние вопроса. Иммунология. 2006; 1: 18-23.
11. Witkin S. Immunity to Heat Shock Proteins and Pregnancy Outcome. Infect. Dis. Obstet. Gynecol. 2002; 7: 35-38.
12. Tiitinen A., Surcel H.-M., Halttunen M., Birkelund S., Bloigu A., Christiansen G., Koskela P., Morrison R., Paavonen J. Chlamydia trachomatis and chlamydial heat shock protein 60-specific antibody and cell-mediated responses predict tubal factor infertility. Hum. Reprod. 2006; 21 (6): 1533-1538.
13. Dutta R., Jha R., Salhan S., Mittal A. Chlamydia trachomatis-specific heat shock protein 60 antibodies can serve as prognostic marker in secondary infertile women. Infection 2008; 36(4): 374-378.
14. Яковенко Л.Ф., Ромащенко О.В., Сидорик Л.Л. Антитіла до хламідійного білка теплового шоку 60 – «маркер» безплідності у жінок із хронічними запальними захворюваннями органів малого тазу хламідійної етіології? ПАГ. 2009; 6: 78-87.
15. Капустян Л.Н., Киямова Р.Г., Гришкова В.С., Терентьев А.Г., Филоненко В.В., Сидорик Л.Л. Получение рекомбинантного шаперона GroEI и его иммунологическая кросс-реактивность с Hsp60. Biopol. and cell. 2006; 22(2): 117-121.
16. Handley H., Yu D., Singh B., Gupta R., Vaughan J. Autoantibodies to human heat shock protein (hsp) 60 may be induced by Escherichia coli GroEI. Clin Exp Immunol. 1996; 103: 429-435.
17. Lamb J., Bal V., Nendez-Sampererio A., Mehlert A., So J., Rothbard J., Jindal S., Young R., Young D. Stress proteins may provide a link between the immune response to infection and autoimmunity. Int. Immunol. 1989; 1: 191-196.
18. Witkin S., Jeremias J., Neuer A. Immune recognition of the 60 kD heat shock protein: Implications for subsequent fertility. Inf. Dis. Obstet. Gynecol. 1996; 4: 152-158.
19. Rajaiiah R., Moudgil K. Heat-shock proteins can promote as well as regulate autoimmunity. Autoim. Rev. 2009; 8 (5): 388-93.
20. Linhares I. and Witkin S. Immunopathogenic consequences of Chlamydia trachomatis 60 kDa heat shock protein expression in the female reproductive tract. Cell Stress Chaperons. 2010; 15: 467-473.
21. Higgins D., Hemsley S., Canfield P. Association of Uterine and Salpingeal Fibrosis with Chlamydial Hsp60 and Hsp10 Antigen-Specific Antibodies in Chlamydia-Infected Koalas. Clin. and Diagnost. Labor. Immunol. 2005; 12 (5): 632-639.
22. Yokota S., Minota S., Nobuhiro F. Anti-HSP auto-antibodies enhance HSP-induced pro-inflammatory cytokine production in human monocyte cells via Toll-like receptors. Intern. Immun. 2006; 18: 573-580.
23. Dieude M., Senecal J.-L., Raymond Y. Induction of endothelial Cell Apoptosis by heat-shock protein 60-reactive antibodies from anti-endothelial cell autoantibody-positive systemic lupus erythematosus patients. Arth. and Rheum. 2004; 50 (10): 3221-3231.
24. Cappello F., de Macario E., Di Felice V., Zummo G., Macario A. Chlamydia trachomatis infection and anti-Hsp60 immunity: the two sides of the coin. Plos Pathogens 2009; 5 (8): 1-9.

Акушерство • Дайджест

Аномалии сосудистой архитектуры в области маточно-плацентарного интерфейса при вращении плаценты

Цель исследования. Изучить особенности сосудистой архитектуры в области маточно-плацентарного интерфейса при нормальной беременности и беременности, осложнившейся вращением плаценты.

Дизайн. Изучены ткани из области ложа плаценты: 13 образцов получены у пациенток с вращением плаценты, 9 – принадлежали женщинам с неосложненным течением беременности и родов. В ходе исследования определяли количество, площадь сечения и распределение сосудов в области плацентарного ложа. При изучении материала применялся компьютерный анализ изображения целого среза ткани, обработанного соответствующим образом для выделения маркеров клеток эндотелия CD31.

Результаты. Общая площадь, занятая сосудами в области ложа нормальной и вросшей плаценты, оказалась сопоставимой, но в последнем случае сосуды были достоверно больше и располагались реже, чем в норме. Кроме того, в области вращающейся плаценты распределение сосудов (площадь и расстояние до перехода плацента-миометрий) характеризовалось значительной гетерогенностью.

Заключение. Размер и пространственная организация сосудистой сети в области маточно-плацентарного интерфейса при вращении плаценты значительно отличаются от таковых в норме. Обнаруженные различия могут отчасти служить причиной тяжелых кровотечений, которыми обычно осложняются роды при аномалиях прикрепления плаценты.

Chantraine F., Blacher S., Berndt S., Palacios-Jaraquemada J., Sarioglu N., Nisolle M., Braun T., Munaut C., Foidart J.M.

Abnormal vascular architecture at the placental-maternal interface in placenta increta Am J Obstet Gynecol. 2012 Sep; 207(3):188.e1-9.

Epub 2012 Jul 7 Department of Obstetrics and Gynecology, Centre

Hospitalier Universitaire, Hopital la Citadelle, Liege, Belgium;

Laboratory of Tumor and Development Biology, Centre Hospitalier

Universitaire, GIGA-Cancer, University of Liege, Liege, Belgium

Консервативное лечение молодых женщин с ранними стадиями рака яичников: результаты ретроспективного исследования

Цель исследования. Оценить долгосрочные результаты органосохраняющего хирургического лечения (fertility-sparing surgery, FSS) и показатели фертильности молодых женщин с ранними стадиями злокачественных эпителиальных опухолей яичников (ES/EOC).

Дизайн. Проведено ретроспективное исследование, в которое были включены пациенты двух специализированных национальных центров, перенесшие FSS по поводу ES/EOC. Проведен одномерный и многомерный анализ демографических и клинических данных, влияющих на показатели общей выживаемости, безрецидивной выживаемости и фертильности.

Результаты. В период с 1982 по 2010 год в исследование включено 240 пациенток с ранними стадиями рака яичников, оперированных в соответствии с принципами FSS. Средний срок наблюдения составил 9 лет, у 27 пациенток (11%) выявлен рецидив заболевания, а 11 женщин (5%) умерли в результате прогрессирования заболевания. Многомерный анализ показал, что неблагоприятным фактором для прогноза заболевания является лишь 3-я стадия злокачественного процесса (отношение рисков рецидива 4,2; 95% доверительный интервал 1,5-11,7; p=0,0067; ОР летального исхода 7,6; 95% ДИ 2,0-29,3; p=0,0032). Эта стадия опухолевого процесса характеризовалась значительным увеличением вероятности рецидивов опухоли за пределами яичников (p=0,006). После лечения 105 пациенток (45%) стремились забеременеть, вследствие чего беременность наступила у 84 женщин (80%).

Заключение. Органосохраняющее лечение, направленное на сохранение фертильной функции, может быть предложено всем молодым пациенткам в тех случаях, когда опухоль ограничена пределами яичника. Рецидивы опухоли в пределах яичника могут быть успешно излечены при своевременной диагностике. 3-я стадия опухолевого процесса характеризуется более высоким риском отдаленных рецидивов, что ограничивает возможности лечения, ухудшает прогноз и требует более тщательного наблюдения в послеоперационном периоде.

Fruscio R., Corso S., Ceppi L., Garavaglia D., Garbi A., Florian I., Franchi D.,

Cantu M.G., Bonazzi C.M., Milani R., Mangioni C., Colombo N.

Conservative management of early-stage epithelial ovarian cancer: results

of a large retrospective series. Ann Oncol. 2012 Sep 3.

Epub ahead of print Division of Obstetrics and Gynecology,

San Gerardo Hospital, University of Milan-Bicocca, Monza.