

УДК 615.37:837.3–618.11.3

**Ж.А. Каграманова,**

д.м.н., ведущий научный сотрудник НИО  
«Репродуктивное здоровье женщины» НИЦ  
Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

**А.Н. Стрижаков,**

д.м.н., академик РАН, профессор, заведующий  
кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии  
Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

**В.В. Малиновская,**

д.б.н., профессор, заслуженный деятель науки России,  
заведующая лабораторией онтогенеза и коррекции  
системы интерферона ФГБУ НИЦ эпидемиологии и  
микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи

**В.С. Сускова,**

д.м.н., профессор, врач-иммунолог Медицинского  
Центра «Диагностика»

**Е.Н. Выжлова,**

к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории  
онтогенеза и коррекции системы интерферона  
«ФГБУ НИЦ эпидемиологии и микробиологии  
им. почетного академика Н.Ф. Гамалеи»

**J.A. Kagramanova,**

MD, leading researcher of the Department of  
«Reproductive Health of Woman» of Science Research  
Center of the I.M. Sechenov First MSU

**A.N. Strizhakov,**

MD, Academician of RAS, Prof., Head of Department  
of Obstetrics, Gynecology and Perinatology  
of the I.M. Sechenov First MSU

**V.V. Malinovskaya,**

BD, Prof., Honored scientist of Russia, Head of the  
Laboratory of ontogenesis and interferon system correction  
of the FPSU N.F. Gamalei CRC of epidemiology  
and microbiology

**V.S. Suskova,**

MD, Prof., Immunology physician of the Medical Center  
«DIAGNOSTICS»

**E.N. Vyzhlova,**

PhD, Senior Researcher of the Laboratory  
of ontogenesis and interferon system correction  
of the «FPSU N.F. Gamalei CRC of Epidemiology  
and microbiology»

## ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ НАРУШЕНИЯ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ГНОЙНЫХ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ОБРАЗОВАНИЯХ ПРИДАТКОВ МАТКИ FUNCTIONAL VIOLATIONS OF IMMUNE SYSTEM AT PURULENT INFLAMMATORY FORMATIONS OF THE UTERUS APPENDAGES

### КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Жанна Артемовна Каграманова, ведущий научный  
сотрудник НИО «Репродуктивное здоровье  
женщины» НИЦ

Адрес: 119991 г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Телефон: 8 (499) 766–08–56

E-mail: jannakagramanova@rambler.ru

Статья поступила в редакцию: 24.02.2015

Статья принята к печати: 03.03.2015

### CONTACT INFORMATION:

Janna Artemovna Kagramanova, leading researcher of the  
Department of «Reproductive Health of Woman» of Science  
Research Center

Address: 8/2 Trubetskaya str., Moscow, 119991

Tel.: 8 (499) 766–08–56

E-mail: jannakagramanova@rambler.ru

The article received: 24.02.2015

The article approved for publication: 03.03.2015

**Аннотация.** В статье представлены результаты комплексного клинико-иммунологического обследования больных гнойными воспалительными образованиями придатков матки. Дано клиническое и иммунопатогенетическое обоснование выбора хирургического лечения и послеоперационной иммунореабилитации. Разработана тактика послеоперационной иммунореабилитации с использованием препарата рекомбинантного интерферона-α2b у больных с тяжелыми формами гнойных воспалительных образований придатков матки.

**Annotation.** The paper presents the results of complex immunological examinations of the patients with purulent inflammatory formations of the uterus appendages. Clinical and immunopathogenetic evidence of choice of the surgical treatment and postoperative immunorehabilitation are provided. Tactics of postoperative immunorehabilitation with use a recombinant interferon-α2b are developed in patients with heavy forms of purulent inflammatory formations of the uterus appendages.

**Ключевые слова.** Гнойные воспалительные образования придатков матки, рекомбинантный интерферон-α2b, иммунный статус, послеоперационная иммунореабилитация.

**Keywords.** Purulent inflammatory formations of uterus appendages, recombinant interferon- α2b, immune status, postoperative immunorehabilitation.

## ВВЕДЕНИЕ

В патогенезе гнойных воспалительных образований репродуктивной системы женщины важную роль играют нарушения взаимодействия между иммунокомпетентными клетками врожденного и адаптивного звеньев иммунной системы, которые обеспечиваются цитокинами [1–3].

*Цель исследования:* разработка комплексной клинико-иммунологической диагностики и терапии гнойных воспалительных образований придатков матки, на основании изучения новых данных патогенеза.

## МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследовано 68 женщин с гнойно-воспалительными образованиями придатков матки в возрасте от 30 до 45 лет. Средний возраст составил  $35,4 \pm 5,9$  лет. Длительность заболевания составила от 3 ч до 4 дней.

При бимануальном обследовании у больных с гнойными воспалительными образованиями отмечены болезненность в области придатков, мягковатые болезненные при пальпации трубы и усиление боли при смещении матки. При трансвагинальном ультразвуковом обследовании на эхограмме у больных гнойным сальпингитом наблюдали утолщенные, расширенные и вытянутые маточные трубы с повышенным уровнем звукопроводимости, а также зону пониженной плотности в области прямокишечно-маточного углубления, что свидетельствовало о наличии серозного или серозно-гнойного выпота. Пиосальпинкс визуализировали с наличием плотной капсулы. Клинический анализ крови выявил повышение СОЭ от 20 до 57 мм/ч. У 20% больных отмечено умеренное снижение гемоглобина до 110 г/л.

При серодиагностике инфекций у 23,5% больных обнаружены высокие титры антител к вирусу простого герпеса (HSV 2 типа) в сочетании с цитомегаловирусной инфекцией (CMV). У 44,1% женщин выявлена бактериальная аэробно-анаэробная инфекция (в т. ч. условно-патогенные возбудители энтерококки, кишечная палочка стрептококки, стафилококки). Среди аэробной инфекции наиболее часто встречались: *E. coli* (27%), *Peptostreptococcus intermedius* (20%), *Streptococcus pyogenes* (9%), *Bacteroides fragilis* (15%). Преобладание смешанной вирусно-бактериальной инфекции было отмечено у 32,3% женщин.

При иммунологическом исследовании у 67,6% больных до лечения проведен анализ популяций иммунокомпетентных клеток. У всех женщин выявлен в крови лейкоцитоз нейтрофильного типа, превышающий  $10 \times 10^9$ /л. Из них у 34,7% отмечено снижение общего количества лимфоцитов, Т-лимфоцитов

CD3+, абсолютных и относительных показателей субпопуляции лимфоцитов CD4+ и CD8+ без нарушения баланса иммунорегуляции, что характерно для интоксикации при наличии бактериальной инфекции, приводящей к гнойным осложнениям. У 38,5% выявлен низкий иммунорегуляторный индекс за счет снижения обеих популяций Т-клеток CD4+ и CD8+ ( $1,43 \pm 0,16$ ). Иммунорегуляторный индекс был в норме ( $1,87 \pm 0,04$ ) у 29,1% женщин.

Одним из механизмов снижения субпопуляции (CD4+) Т-лимфоцитов (CD8+) мы наблюдали повышение уровня (CD95+) с маркером апоптоза клеток. Пониженный уровень HLA DR+ и NK (CD16+56+) сопровождался низким уровнем продукции (CD4+) Т-лимфоцитов, что характеризовало снижение противовирусного иммунитета.

У женщин со сниженным количеством цитотоксических лимфоцитов (CD8+), наблюдали снижение уровня (CD16+56+) NK-клеток ( $6,35 \pm 1,4\%$ ) (при норме 10–17%) и угнетение фагоцитоза ( $55,5 \pm 4,32$ ), (при норме 70–80%) клеток, способных образовывать фагосому. У 67,6% больных выявлено повышение количества лимфоцитов, несущих маркеры апоптоза (CD95+), что сопровождалось снижением абсолютных и относительных показателей зрелых В-лимфоцитов ( $3,63 \pm 0,75\%$ ) (при норме 8–12%), обусловленным влиянием микробных возбудителей и анаэробов. Нарушения функции клеточного звена иммунитета обусловлены наличием смешанной инфекции. Длительная (более 5 лет) персистенция вирусной инфекции приводила к развитию осложненных форм гнойного сальпингоофорита за счет снижения общего количества NK-клеток и количества фагоцитирующих клеток, что способствовало развитию вторичных бактериальных инфекций в связи с угнетением защитных функций иммунокомпетентных клеток.

При исследовании гуморального иммунитета у 57,3% женщин была выявлена тенденция к снижению уровня сывороточного IgA ( $1,75 \pm 0,15$  г/л), что обуславливало хронизацию воспалительного процесса. Уровень сывороточного IgG у 10,2% женщин выше нормы ( $17,85 \pm 3,28$  г/л), у 10,2% — в норме ( $12,85 \pm 0,73$  г/л). У 44,1% женщин титры IgG ниже нормального показателя ( $10,3 \pm 0,78$  г/л), характерного для нарушения продукции нейтрализующих антител.

Таким образом, у больных с гнойными воспалительными образованиями придатков матки наблюдали нарушение иммунного ответа *по бактериальному или вирусно-бактериальному типу*.

Оценка *цитокинового статуса* показала, что при хроническом гнойном образовании придатков матки, осложненном пельвиоперитонитом, в сыворотке крови уровни TNF- $\alpha$  были увеличены в 6 раз, IL1 $\beta$  — до 20 раз ( $p < 0,05$ ), с одновременным повышением уровня противовоспалительных цитокинов IL4, IL1-RA, IL10, а также IL8 в 3 раза, что характер-

но для распространенного системного воспаления. Значительное повышение в сыворотке крови уровней провоспалительных цитокинов TNF- $\alpha$ , IL1 $\beta$  сопровождалось активацией гуморального звена иммунитета по Th2 типу ответа с наличием деструктивных процессов в очаге воспаления, а также снижением уровня иммунорегуляторных субпопуляций (CD4+ и CD8+) за счет интоксикации и увеличения опосредованного апоптоза (CD95+).

Таким образом, выявлена четкая зависимость между уровнями продукции провоспалительных цитокинов в сыворотке крови TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, состоянием тяжести клинических проявлений и степенью развития воспалительного процесса. У больных тяжелой формой заболевания продукция IL-2 была выше по сравнению с больными со среднетяжелым течением заболевания. Чем больше выражены клинические симптомы воспалительного процесса, тем выше уровень регуляторного цитокина IL-2 (с повышением эффекторных CD8+ цитотоксических лимфоцитов).

Резервные способности противоинфекционной защиты иммунокомпетентных клеток определяли по соотношению показателей индуцированной продукции цитокинов к уровню спонтанной продукции для обоснования и разработки лечения. Показатели спонтанной и индуцированной продукции цитокинов представлены в табл. 1.

Отмечено снижение уровней индуцированной продукции всех исследуемых цитокинов, по сравнению со спонтанными значениями и контролем, а также снижен индекс стимуляции <1, что связано с ослаблением резервов противоинфекционной защиты иммунокомпетентных клеток и свидетельствует о необходимости иммунозаместительной терапии препаратом рекомбинантного интерферона- $\alpha 2b$ .

При исследовании интерферонового статуса в фазе обострения воспаления у 65 (95,5%) женщин отмечено снижение продукции клетками крови

ИФН- $\alpha$  и ИФН- $\gamma$ , повышение содержания сывороточного интерферона до 8 пг/мл у 50% больных. У больных с гнойными tuboооариальными образованиями с давностью воспалительного процесса от 5 до 8 лет наблюдали снижение продукции лейкоцитами ИФН- $\alpha$  у 67,64% на 70%, у 23,52% — на 60%, у 8,8% — на 50%. У больных с повышенным уровнем сывороточного ИФН выявлен низкий уровень индуцированной ФГА продукции ИФН- $\gamma$ , из них: у 4,4% — на 50%, у 23,5% — на 60%, у 10,2% — на 70%, у 11,7% — на 80%.

В зависимости от тяжести течения воспаления, консервативное лечение получили 7,4%, малоинвазивное хирургическое лечение — 47% женщин без развития выраженного спаечного процесса и пельвиоперитонита, лапаротомия выполнена у 45,5% женщин с развитием пельвиоперитонита и/или выраженного спаечного процесса. Консервативное комплексное фармакологическое лечение провели у больных с односторонним гнойным воспалением придатков матки, без развития пельвиоперитонита и выраженного спаечного процесса.

Трансвагинальная лечебно-диагностическая пункция заднего свода влагалища, дренирование, полная эвакуация гнойной жидкости с использованием антибактериальной терапии и последующая санация полости гнойного образования придатков матки раствором антисептика выполнена у 12 (17,6%) больных. Размер абсцесса яичника составил от 4 до 7 см в диаметре.

При отсутствии эффекта от консервативного лечения в течение 24–48 ч. у 29,4% больных с гнойным воспалительным образованием придатков матки выполняли лапароскопию, что позволило получить выраженный лечебный эффект. Лапароскопическая сальпингэктомия и/или резекция яичника, санация брюшной полости выполнена у 29,4%.

При лапароскопии было обнаружено, что у 15% больных с острым двусторонним гнойным саль-

Таблица 1.

**Спонтанная и индуцированная продукция цитокинов у больных гнойными воспалительными образованиями придатков матки**

Клинический диагноз	Продукция цитокинов (пг/мл)	TNF- $\alpha$	IL1 $\beta$	IL6	IL8	IL2	IL4	IL11-RA
Гнойные воспалительные образования придатков матки	Спонтанная продукция	304 $\pm$ 43* $\uparrow$	105 $\pm$ 141* $\uparrow$	765 $\pm$ 92* $\uparrow$	350 $\pm$ 61* $\uparrow$	3,4 $\pm$ 0,3* $\uparrow$	116 $\pm$ 18* $\uparrow$	554 $\pm$ 84* $\uparrow$
	Индукцированная продукция	100 $\pm$ 18,1* $\downarrow$	165 $\pm$ 24* $\downarrow$	579 $\pm$ 75* $\downarrow$	183 $\pm$ 28* $\downarrow$	2,2 $\pm$ 0,2*	70 $\pm$ 17* $\downarrow$	471 $\pm$ 63* $\downarrow$
	Индекс стимуляции: индуцированная/спонтанная	0,32	0,14	0,75	0,52	0,64	0,6	0,85
Группа контроля	Спонтанная продукция	30–50	0–50	30–50	30–100	0–0	30–50	0–500
	Индукцированная продукция	500–3000	1000–5000	1000–3000	1000–5000	2–10	100–400	1000–5000

**Примечание:** \* ( $p < 0,05$ ) к группе контроля

пингитом обе маточные трубы отечны, утолщены, при надавливании из ампулярного отдела выделялся гной в брюшную полость (до 500 мл), выполнена санация и дренирование брюшной полости.

Желатиноподобные спайки визуализировали у 22% больных гнойным сальпингоофоритом, которым выполнили сальпингоовариолизис, санацию брюшной полости. Сальпингэктомию произвели у 16,1% больных с развитием пиосальпинкса на фоне рецидивирующего сальпингита с окклюзией маточных труб.

Тактика ведения больных с гнойными образованиями придатков матки включала традиционное хирургическое лечение у женщин с двусторонними tuboовариальными образованиями, осложненными развитием распространенного пельвиоперитонита и/или выраженного спаечного процесса с вовлечением петель кишечника и с отсутствием положительной динамики от проведения антибиотикотерапии в течение 48 ч. По срочным показаниям оперировано 15 (22%) женщин. Срок с момента госпитализации до операции — от 12 ч до 4 суток.

Больным (45,5%) старше 40 лет, при наличии родов в анамнезе, с образованием двустороннего пиоовара, пиосальпинкса, tuboовариального абсцесса, гнойного эндометрита, с развитием пельвиоперитонита на фоне длительного использования ВМК в сочетании с миомой матки, эндометриоза, произвели субтотальную гистерэктомию с придатками или пангистерэктомию. Дополнительный объем хирургического вмешательства включал экстирпацию сальника (5,8%), аппендэктомию (1,4%) при вовлечении аппендикулярного отростка в гнойный процесс, резекцию тонкого или сигмовидного отделов кишки (2,9%) при наличии их перфорации. Из сопутствующих экстрагенитальных воспалительных нозологий чаще встречались межкишечный аб-

сцесс, вторичный аппендицит, перфорация толстой кишки, гнойный оментит. Морфологическая диагностика удаленных органов подтверждала наличие множественной лейомиомы тела матки, эндометрий пролиферативного типа с лимфолейкоцитарной инфильтрацией, пиосальпинкс, перисальпингит, пиовар, периофорит.

Тактика оперативного вмешательства зависела от давности заболевания, степени распространения гнойного образования, наличия сопутствующих гнойных поражений, степени развития спаечного процесса и возраста пациентки.

С учетом чувствительности микроорганизмов к антибиотикам у больных с гнойными воспалительными образованиями придатков матки использовали карбапенемы (меронем), цефалоспорины III-IV поколений (цефтриаксон и др.), полусинтетические комбинированные пенициллины (амоксиклав) и фторхинолоны (ципрофлоксацин, квинтор) в сочетании с введением в брюшную полость диоксида и метронидазола в/венно.

После традиционного хирургического лечения определяли степень восстановления функции иммунной системы по оценке продукции цитокинов, в качестве иммунопатогенетических параметров для обоснования и разработки алгоритма послеоперационной реабилитации у 31 (45,5%) женщин. В 1 сутки после традиционной лапаротомии концентрация в сыворотке крови провоспалительных цитокинов IL1 $\beta$ , IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$  оставалась выше нормы, в то время как уровни противовоспалительных цитокинов (IL1-RA) также были повышены, что подтверждало остаточные явления воспалительного процесса, активацию в ответ на операционную травму и соответствовало раннему послеоперационному периоду. Продукция цитокинов в 1 сутки после операции до иммунотерапии представлена в табл. 2.

Таблица 2.

**Продукция цитокинов в первые сутки после операции у больных с гнойными воспалительными образованиями придатков матки**

Концентрация цитокинов (пг/мл)	IL1RA	IL1 $\beta$	TNF $\alpha$	IL6	IL2	IL4	IL8
В сыворотке крови (осн. гр.)	690 $\pm$ 67	412 $\pm$ 41	90 $\pm$ 9	24 $\pm$ 2,4	0,9 $\pm$ 0,1	60 $\pm$ 6	158 $\pm$ 15,6
Группа контроля	до 260	0,4 $\pm$ 0,04	26–41	28–32	0–0	105 $\pm$ 100	29–58
Спонтанная продукция (осн.)	545 $\pm$ 44	1105 $\pm$ 100 $\uparrow$	156 $\pm$ 15 $\uparrow$	63 $\pm$ 6,3 $\uparrow$	0,4 $\pm$ 0,04	200 $\pm$ 19	300 $\pm$ 29 $\uparrow$
Группа контроля	0–500	0–50	30–50	30–50	0–0	30–50	30–100
Индукцированная продукция (осн. группа)	520 $\pm$ 50	165 $\pm$ 14 $\downarrow$	145 $\pm$ 14 $\downarrow$	138 $\pm$ 14 $\downarrow$	0,3 $\pm$ 0,03	104 $\pm$ 15	190 $\pm$ 18 $\downarrow$
Индукцированная продукция (группа контроля)	1000–5000	1000–5000	500–3000	1000–3000	2–10	100–400	1000–5000
Индекс стимуляции	0,9	0,14	0,92	2,19	0,75	0,52	0,63

**Примечание:**\* —  $p < 0,05$  по отношению к группе контроля



Индекс стимуляции всех цитокинов в первые сутки после операции до начала иммунотерапии был  $<1$  (по сравнению со здоровыми  $>1$ ), кроме  $IL6 > 1$ . Уровень  $IL6$  отражал острофазную защитную адаптационную реакцию на наркоз, операцию и раневую операционную травму. Это свидетельствовало о сохранении острой защитной воспалительной реакции после операции. Уровень  $IL1\beta$  в 1 сутки после операции в сыворотке крови был выше нормы в 7 раз,  $TNF\alpha$  выше нормы в 2 раза. Это характеризовало активацию воспаления, связанного с инфекцией. Сывороточные уровни  $IL1\beta$  и  $TNF\alpha$  свидетельствовали о высокой степени выраженности воспалительного ответа. Повышение уровня GCSF было сопряжено с высоким уровнем нейтрофилов, что дало возможность прогнозировать дальнейшее послеоперационное ведение больных. Анализ спонтанной продукции цитокинов  $IL1\beta$  и  $TNF\alpha$  позволил определить тяжесть течения. Одновременное повышение  $IL1\beta$  и рецепторного антагониста биологического регулятора генерализации воспалительного ответа- $IL1RA$  свидетельствовало об активации адаптационной защитной воспалительной реакции и в ответ на оперативное вмешательство. Повышение спонтанной продукции  $IL1\beta$ ,  $IL6$ ,  $TNF\alpha$ ,  $IL8$  с одновременным сдерживанием генерализации воспаления прогнозировало продолжающееся инфекционное нарастание воспаления, слабую степень регресса воспалительного процесса в раннем послеоперационном периоде, что явилось обоснованием для противовоспалительной терапии. Снижение индуцированной продукции провоспалительных цитокинов отражало снижение бактерицидности. Схема иммунопатогенеза гнойных воспалительных образований придатков матки представлена на рис. 1.



Рис. 1. Иммунопатогенез гнойных воспалительных образований придатков матки

Малоинвазивная хирургическая тактика лечения гнойных образований у 32 (47%) женщин позволила уже на 1–3 сутки после операции уменьшить интоксикацию, стабилизировать общее состояние. У больных с гнойными воспалительными образованиями, оперированных малоинвазивным доступом, органосохраняющие операции сопровождались наиболее благоприятным послеоперационным течением и способствовали более быстрому восстановлению гомеостаза. Общее состояние женщин после малоинвазивных вмешательств сопровождалось благоприятным послеоперационным периодом. Больные были выписаны домой на 7–8 сутки. После традиционной хирургической операции пациенток выписывали на 10–11 суток. Клиническая эффективность достигла 94% и 90% соответственно.

Тактику хирургического лечения определяли в зависимости от степени тяжести, распространения

Таблица 3.

Продукция цитокинов у больных после лечения гнойных воспалительных образований придатков матки

Концентрация цитокинов (пг/мл)	IL1-RA	IL-4	IL-2	IL-10	IL1 $\beta$	IL-6	TNF- $\alpha$
В сыворотке крови	756 $\pm$ 105,6 $\uparrow$	108 $\pm$ 15,4 $\uparrow$	0,4	104 $\pm$ 17,2 $\uparrow$	106 $\pm$ 17,2 $\uparrow$	100 $\pm$ 16,6 $\uparrow$	65 $\pm$ 10,2 $\uparrow$
Контроль	260	28	0	30–50	35	34	47
Спонтанная продукция	520 $\pm$ 80,4	125 $\pm$ 17,4 $\uparrow$	0,5	220 $\pm$ 31,8 $\uparrow$	115 $\pm$ 13,8 $\uparrow$	346 $\pm$ 51,2 $\uparrow$	232 $\pm$ 32,3 $\uparrow$
Контроль	0–500	30–50	0	30–50	0–50	30–50	30–50
Индукцированная	500 $\pm$ 62,5 $\downarrow$	130 $\pm$ 20,4 $\downarrow$	0,3	260 $\pm$ 30,8 $\downarrow$	124 $\pm$ 15,4 $\downarrow$	160 $\pm$ 17,4 $\downarrow$	200 $\pm$ 22,4 $\downarrow$
Контроль	1000–3000	100–400	2–10	1000–3000	1000–3000	1000–3000	500–3000
Индекс стимуляции: индуц./спонтан.	0,96	1,04	0,06	1,18	1,07	0,46	0,86

Примечание: \* —  $p < 0,05$

давности воспалительного процесса. После традиционного чревосечения больным требовалась иммунореабилитация из-за тяжести воспалительного процесса, объема оперативного вмешательства, глубины и длительности наркоза. Полученные данные позволили разработать послеоперационную тактику иммунореабилитации в раннем периоде после хирургического удаления очага хронической персистирующей инфекции с включением иммунореабилитации препаратом виферон-500000 МЕ, содержащим рекомбинантный интерферон- $\alpha 2b$  в комплексе с антиоксидантами № 30 на 1 курс.

Анализ продукции цитокинов через 2 недели после лечения представлен в табл. 3.

Как следует из табл. 3, сывороточные и спонтанные уровни провоспалительных цитокинов IL1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  в динамике через 2 недели после лечения оставались выше нормы, что свидетельствовало о необходимости продолжения курса противовоспалительной терапии. Сохранение повышенного спонтанного уровня IL6 в послеоперационном периоде соответствовало степени тяжести послеоперационного течения.

Уровни противовоспалительных цитокинов оставались высокими, что также подтверждало незавершенность воспалительного процесса и явилось основанием для иммунокоррекции. Выявление низкой индуцированной продукции цитокинов свидетельствовало об истощении резервов противоинфекционной защиты иммунокомпетентных клеток, что обосновывало необходимость иммунореабилитации в послеоперационном периоде.

Через месяц после терапии препаратом виферон 500000 МЕ (по схеме 2 ректальные свечи в сутки с интервалом 12 ч), у 94,1% больных уровень продукции ИФН- $\alpha$  соответствовал показателям здоровых женщин, а ИФН- $\gamma$  повышался на 50% (при норме от 500 до 1000 пг/мл), что свидетельствовало об эффективности иммунокоррекции.

Таким образом, проведенные нами исследования показали, что клиническая эффективность комплексного лечения зависела не только от тактики и объема хирургического вмешательства, степени распространения воспалительного процесса, тяжести течения, степени нарушения иммунной системы, но и от *своевременного устранения гнойного очага инфекции и проведения адекватной иммунокоррекции*. Учитывая, что хирургическое удаление гнойного очага инфекции является *основным методом лечения*, препарат виферон-500000 МЕ назначали в качестве иммунореабилитации после основного хирургического лечения. Тактику иммунокоррекции мы определяли в зависимости от степени нарушения иммунной системы. Оперативное вмешательство является стрессовым регулятором активации иммунной системы и развития воспаления как защитной адаптационной реакции. Прогностическим

критерием регресса воспаления было отсутствие общих и местных клинических проявлений (восстановление температуры тела, отсутствие болей внизу живота, гнойных выделений из половых путей), по данным объективного обследования (симптомов раздражения брюшины) и контрольного инструментального обследования (отсутствие экссудата в брюшной полости, отеков, инфильтратов в полости малого таза, по данным контрольного УЗИ).

Анализ результатов лечения оперированных больных в срочном порядке выявил преимущества малоинвазивных методов лечения при наличии односторонней локализации гнойного образования, свежего воспалительного процесса, отсутствия спаечного процесса и пельвиоперитонита. Результаты настоящего исследования свидетельствуют о возможности проведения малоинвазивного лечения гнойных воспалительных образований придатков матки у больных без развития спаечного процесса и пельвиоперитонита.

Таким образом, у больных с гнойными воспалительными образованиями наблюдали многократное повышение в сыворотке крови уровня провоспалительных цитокинов, что сопровождалось активацией гуморального звена иммунитета по Th2 типу ответа, с наличием деструктивных процессов в очаге воспаления на фоне смешанной патогенной бактериально-вирусной инфекции. Выявление низких уровней индуцированной продукции цитокинов, по сравнению со спонтанными значениями, обусловлено отсутствием резервов противоинфекционной защиты иммунокомпетентных клеток, что позволило обосновать необходимость иммунокоррекции.

## ВЫВОДЫ:

1. Проведенное комплексное клинико-иммунологическое исследование позволило выявить нарушения функции иммунной системы по инфекционно-воспалительному типу иммунного ответа.

2. Высокие уровни провоспалительных цитокинов являются маркером воспаления и прогностическим критерием степени тяжести и распространения воспалительного процесса, исхода, что дало возможность разработать адекватную тактику лечения и иммунореабилитации. Данные диагностические маркеры необходимо определять для оценки мониторинга иммунного статуса при гнойных воспалительных образованиях придатков матки. Повышение уровня спонтанной оксидантной активности нейтрофилов подтверждает развитие деструктивных процессов в эндотелии сосудов и нарушение функции матки и придатков, истощение бактерицидной функции нейтрофилов за счет преобладания вирусной инфекции.

3. Тяжесть функциональных нарушений иммунной системы зависела от клинической формы, ста-

дии, давности заболевания и степени распространения очага инфекции.

4. Выявлено три степени развития гнойных ВЗМП, требующих дифференцированного подхода к лечению и послеоперационной реабилитации:

— легкая степень гнойных воспалительных образований придатков матки небольших размеров без выраженных анатомических изменений, при которой имеет место консервативная антибактериальная терапия;

— средняя степень характеризует свежие, односторонние гнойные образования придатков матки без развития пельвиоперитонита и спаек, позволяющая на ранней стадии провести малоинвазивные методы хирургического удаления очага инфекции, что способствует быстрому выздоровлению, сохранению репродуктивной функции;

— тяжелая степень протекает с осложненным течением распространенных гнойных образований придатков матки, с развитием выраженного спаечного процесса и пельвиоперитонита, с вовлечением соседних органов и требует радикального хирургического лечения и последующей иммунореабилитации.

5. Выявленное у больных после лапаротомии глубокое истощение резервов противoinфекционной защиты иммунокомпетентных клеток позволяет обосновать послеоперационную иммунореабилитацию препаратом интерферона- $\alpha 2b$  с антиоксидантами виферон как на системном, так и на локальном уровне, эффективность терапии которой составила 90%.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, проведенные исследования показали, что у молодых женщин с односторонним гнойным воспалительным образованием придатков матки, без выраженного спаечного процесса, необходимо выполнять лапароскопию или трансвагинальную пункцию с дренированием и широкой санацией. Это способствует быстрому восстановлению активности противoinфекционного ответа

нейтрофилов, сдерживанию распространения воспалительного процесса, сохранению репродуктивной функции, снижению частоты послеоперационных осложнений. При распространенной форме и двусторонней локализации с развитием спаечного процесса и пельвиоперитонита на фоне внедрения патогенной (аэробно-анаэробной) инфекции, активации гуморального звена иммунитета по Th2 типу ответа и деструктивных процессах в очаге инфекции, целесообразно проводить радикальное удаление гнойного очага инфекции и в послеоперационном периоде иммунореабилитацию.

## Список литературы

1. Гусев Е.Ю., Черешнев В.А. Системное воспаление: теоретические и методологические подходы к описанию модели общепатологического процесса. Часть 4. Динамика процесса // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 2014; 4: 4–16.  
[Gusev E.Yu., Chereshev V.A. Systemic inflammation: theoretical and methodological approaches to the description of the model of general pathological process. Part 4: The dynamics of the process // Patologicheskaya fiziologiya i eksperimentalnaya terapiya. 2014; 4: 4–16.]
2. Гусев Е.Ю., Черешнев В.А. Системное воспаление: теоретические и методологические подходы к описанию модели общепатологического процесса. Часть 2. Эволюционные аспекты // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 2013; 1: 3–14.  
[Gusev E.Yu., Chereshev V.A. Systemic inflammation: theoretical and methodological approaches to the description of the model of general pathological process. Part 2: Evolutionary aspects // Patologicheskaya fiziologiya i eksperimentalnaya terapiya. 2013; 1: 3–14.]
3. Симбирцев А.С., Громова А.Ю. Функциональный полиморфизм генов регуляторных молекул воспаления // Цитокины и воспаление. 2005; 4(1): 3–10.  
[Simbirtsev A.S., Gromova A.Yu. Functional gene polymorphisms of the molecules regulating inflammation // Tsitokiny i vospalenie. 2005; 4(1): 3–10.]