

УДК 618.7-002

DOI 10.52246/1606-8157_2024_29_2_27

ПРО- И ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЦИТОКИНЫ КАК ВОЗМОЖНЫЕ КРИТЕРИИ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ПОСЛЕРОДОВОГО ЭНДОМЕТРИТА

А. Ю. Хаванский¹, a.havansky@mail.ru,

Б. В. Аракелян², доктор медицинских наук, byuzand@mail.ru,

В. А. Линде^{1,2}, доктор медицинских наук, vik-linde@yandex.ru,

М. А. Левкович³, доктор медицинских наук, xlma@mail.ru,

Д. К. Гурциева^{1*}, gurtsievadiana@rambler.ru

¹СПб ГБУЗ «Городская Мариинская больница», 191104, Россия, г. Санкт-Петербург, пр. Литейный, д. 56

²ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Минздрава России, 197022, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8

³ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, 344012, Россия, г. Ростов-на-Дону, ул. Мечникова, д. 43

РЕЗЮМЕ Введение. Послеродовой эндометрит (ПЭ) как инфекционно-воспалительный процесс проявляется изменением показателей иммунного статуса. Различные про- и противовоспалительные цитокины: фактор некроза опухоли α (ФНО- α), интерлейкины 1, 10, 12, 17 (ИЛ-1, ИЛ-10, ИЛ-12, ИЛ-17) – способны активно участвовать в формировании патологического процесса. Изменение их содержания в сыворотке крови родильниц может быть критерием эффективности проводимого лечения.

Цель – изучение концентраций в сыворотке крови ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-10, ИЛ-12 и ИЛ-17 при ПЭ.

Материал и методы. Исследование выполнено на базе 2-го гинекологического отделения СПб ГБУЗ «Городская Мариинская больница». Обследованы и пролечены 25 родильниц, госпитализированных с диагнозом ПЭ.

Результаты и обсуждение. У женщин с ПЭ на 7-е сутки лечения параллельно с ликвидацией клинико-лабораторных проявлений заболеваний отмечено снижение содержания ФНО- α и ИЛ-10. Достоверного изменения концентрации в сыворотке крови других интерлейкинов: ИЛ-1, ИЛ-12 и ИЛ-17 – не отмечено.

Заключение. Уменьшение содержания ФНО- α и ИЛ-10 в сыворотке крови можно использовать как критерий эффективности проводимого лечения пациенток с ПЭ. Показатели других интерлейкинов: ИЛ-1, ИЛ-12 и ИЛ-17 – недостаточно информативны в ранние сроки лечения ПЭ.

Ключевые слова: послеродовой эндометрит, иммунитет, интерлейкины, фактор некроза опухоли, матка.

PRO- AND ANTI-INFLAMMATORY CYTOKINES AS POSSIBLE CRITERIA FOR THE EFFECTIVENESS OF POST-PARTUM ENDOMETRITIS TREATMENT

A. Yu. Havansky, B. V. Arakelyan, V. A. Linde, M. A. Levkovic, D. K. Gurtsieva

ABSTRACT Introduction. Postpartum endometritis (PE) as an infectious and inflammatory process is manifested by changes in immune status indicators. Various pro- and anti-inflammatory cytokines – tumor necrosis factor α (TNF- α), interleukins 1, 10, 12, 17 (IL-1, IL-10, IL-12, IL-17) – can actively participate in the formation of the pathological process. Changes in their content in the blood serum of women in labor can be a criterion for the effectiveness of the treatment.

The objective was to study serum concentrations of TNF- α , IL-1, IL-10, IL-12 and IL-17 in PE.

Material and methods. The study was carried out at the second gynecological department of the St. Petersburg State Healthcare Institution "City Mariinsky Hospital". 25 women in labor, hospitalized with a diagnosis of PE, were examined and treated.

Results and discussion . A decrease in the content of TNF- α and IL-10 was noted in women with PE on the 7th day of the treatment, clinical and laboratory manifestations of the disease disappearing. No reliable change in the concentration of other interleukins in the blood serum (IL-1, IL-12 and IL-17) was noted.

Conclusion . A decrease in the content of TNF- α and IL-10 in the blood serum can be used as an effective criterion to treat patients with PE. Indicators of other interleukins (IL-1, IL-12 and IL-17) are not informative enough at the early stages of PE treatment.

Keywords: postpartum endometritis, immunity, interleukins, tumor necrosis factor, uterus

На протяжении физиологической беременности, родов и раннего послеродового периода изменяется количественный и качественный состав иммунокомпетентных клеток периферической крови [7]. Показано, что отклонения в физиологическом течении беременности, родов и раннего послеродового периода будут сопровождаться теми или иными иммунными нарушениями [8, 10]. ПЭ, как инфекционно-воспалительный процесс, также проявляется изменением функционирования различных звеньев иммунитета [1, 4, 14].

Одним из известных проявлений синдрома системного воспалительного ответа является изменение в сыворотке крови концентрации ФНО- α [3]. Существенное значение в патогенезе ПЭ могут иметь ИЛ-1, ИЛ-10 [11, 13]. ИЛ-1 секретируется в основном моноцитами и макрофагами. Он считается главным медиатором развития местной воспалительной реакции. Основной функцией ИЛ-10 является локализация и прекращение воспалительной реакции путем изменения дифференцировки и пролиферации иммунных клеток, таких как Т- и В-лимфоциты, гранулоциты и т. д. ИЛ-12 – провоспалительный цитокин, индукторами синтеза которого являются компоненты и продукты жизнедеятельности микроорганизмов [15]. ИЛ-17, также являясь провоспалительным цитокином, активирует Th-17-иммунный ответ и вырабатывается в первую очередь Т-хелперами 17-го типа [5].

Некоторые из этих субстанций используются в качестве маркёров тяжести патологического

процесса и эффективности лечения в разных областях медицины [6, 9]. Как с научной, так и с практической точки зрения, представляется важным изучение концентрации перечисленных субстанций при ПЭ.

Целью данного исследования было изучение изменений концентраций в сыворотке крови ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-10, ИЛ-12 и ИЛ-17 при ПЭ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование выполнено на базе 2-го гинекологического отделения СПб ГБУЗ «Городская Мариинская больница». Обследованы 25 родильниц, госпитализированных с диагнозом ПЭ лёгкой и средней тяжести. Степень тяжести ПЭ оценивали, согласно критериям, изложенным в клинических рекомендациях МЗ РФ [2]. Средний возраст родильниц составил $31,8 \pm 2,0$ года.

Клиническое обследование и лечение родильниц проводили согласно положениям клинических рекомендаций МЗ РФ [2].

Определение иммунологических показателей проводилось в лаборатории клинической иммунологии отдела лабораторной диагностики ФГБУ ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова МЧС России. Забор крови для определения содержания ФНО- α и интерлейкинов проводился при поступлении пациенток в стационар, до начала антибактериальной терапии, а также на 7-е сутки.

Статистический анализ полученных результатов выполняли методами вариационной статистики. Различия считали статистически значимыми при вероятности нулевой гипотезы $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Пациентки поступали в стационар из родильного дома или уже после выписки из него, чаще по скорой помощи, в среднем через $12,5 \pm 1,1$ суток после родов.

Естественные роды произошли у 18 (72 %) женщин, кесарево сечение было произведено 7 (28 %).

При поступлении размеры матки у всех пациенток превышали физиологические. При бимануальном исследовании отмечали мягковатую консистенцию тела матки, частичную или полную проходимость цервикального канала для поперечника одного пальца. По данным УЗИ, полость матки у всех пациенток была в той или иной степени расширена и заполнена гетероэхогенным содержимым. Лохии у женщин при поступлении были гнойными или кровянисто-гнойными.

Основные клинические характеристики обследованных женщин представлены в *таблице 1*.

Доля пациенток, имеющих проявления воспалительного процесса, достоверно уменьшалась на 7-е сутки лечения. Размеры матки также достоверно уменьшались на 7-е сутки после поступления, по сравнению с 1-ми сутками.

Основные показатели гемограммы при поступлении и на 7-е сутки стационарного лечения представлены в *таблице 2*.

Выявлена слабая положительная корреляция между сроками послеродового периода, на которые манифестировал ПЭ, с одной стороны, и содержанием С-реактивного протеина, а также креатинина ($r = 0,42$ и $r = 0,47$ соответственно). Значимых корреляционных связей между сроками развития ПЭ и параметрами гемограммы получено не было.

Лечение было эффективным у всех больных. К 7-м суткам лечения уменьшились размеры матки (*табл. 1*), показатели гемограммы, отражающие активность воспалительного процесса: количество лейкоцитов, лейкоцитарная формула, СОЭ и С-РП – нормализовались (*табл. 2*). Клинические проявления ПЭ: слабость, тахикардия, гипертермия, болезненность матки при пальпации и гнойный характер лохий – также купировались.

Динамика изучаемых иммунологических показателей у пациенток с ПЭ приведена в *таблице 3*.

Таким образом, выявлено статистически значимое уменьшение содержания ФНО- α и ИЛ-10, что соответствует снижению активности воспалительного процесса, а следовательно, проводимое лечение у наблюдавшихся пациенток было эффективным. Отсутствие достоверной динамики в содержании ИЛ-1, ИЛ-12 и ИЛ-17 свидетельствует, несмотря на регресс клиниче-

Таблица 1. Динамика клинических параметров у пациенток с послеродовым эндометритом

Параметр	1-е сутки		7-е сутки	
	Число женщин			
	абс.	%	абс.	%
Слабость	14	56,0	2	8,0*
Бледность или патологический румянец	15	60,0	2	8,0*
Потливость	13	52,0	1	4,0*
Температура тела		$37,1 \pm 0,4$		$36,4 \pm 0,3$
Пульс		$81,6 \pm 7,3$		$69,4 \pm 5,3$
Болезненность матки при пальпации	20	80,0	1	4,0*
Размеры матки, мм				
длина	$92,1 \pm 6,94$		$72,7 \pm 2,36^*$	
ширина	$88,1 \pm 7,16$		$73,3 \pm 3,81$	
толщина	$71,6 \pm 3,82$		$57,8 \pm 2,31^*$	
полость	$12,7 \pm 2,69$		$4,8 \pm 0,97^*$	

Примечание. * – статистически значимые различия с соответствующим показателем в 1-е сутки, $p < 0,05$.

Таблица 2. Основные показатели гемограммы обследованных (n = 25)

Параметр	M ± SD	
	1-е сутки	7-е сутки
Гемоглобин, г/л	124,2 ± 4,1	128,1 ± 3,5
Эритроциты, г	4,1 ± 0,2	4,3 ± 0,1
Тромбоциты, г	318,8 ± 25,0	328,9 ± 21,4
Лейкоциты, г	10,3 ± 1,1	6,1 ± 0,4*
Палочкоядерные нейтрофилы, %	3,5 ± 0,6	1,6 ± 0,2*
Сегментоядерные нейтрофилы, %	72,3 ± 5,8	46,4 ± 6,2*
Базофилы, %	0,05 ± 0,003	0,6 ± 0,1*
Эозинофилы, %	1,8 ± 0,3	3,0 ± 0,6
Лимфоциты, %	13,3 ± 2,6	39,9 ± 5,8*
Моноциты, %	6,6 ± 1,2	6,3 ± 1,4
СОЭ, мм/ч	38,3 ± 0,7	27,6 ± 0,8
С-реактивный протеин, мг/л	47,8 ± 19,8	11,2 ± 4,6

Примечание. * – статистически значимые различия с соответствующим показателем в 1-е сутки, $p < 0,05$.

Таблица 3. Динамика содержания цитокинов в крови у женщин с послеродовым эндометритом

Параметр	M ± SD (пг/мл)	
	1-е сутки	7-е сутки
ФНО- α	16,04 ± 3,712	2,31 ± 0,72*
ИЛ-1	9,07 ± 5,11	4,97 ± 2,88
ИЛ-10	6,32 ± 2,43	1,00 ± 0,001*
ИЛ-12	66,0 ± 20,08	76,04 ± 20,14
ИЛ-17	5,48 ± 0,15	7,14 ± 1,00

Примечание. * – статистически значимые различия с соответствующим показателем в 1-е сутки, $p < 0,05$.

ских проявлений заболевания, о сохраняющемся цитокиновом дисбалансе; вероятно, нормализация уровня этих субстанций наблюдается в более поздние сроки.

Положительная корреляция со сроками послеродового периода была выявлена только для ИЛ-10 ($r = 0,47$).

Как видим, проведённое нами исследование продемонстрировало возможность использования уровня некоторых интерлейкинов в качестве маркёров эффективности проводимого лечения при ПЭ.

ВЫВОДЫ

1. У женщин с ПЭ на 7-е сутки лечения параллельно с ликвидацией клинико-лабораторных проявлений заболевания отмечено снижение содержания ФНО- α и ИЛ-10.
2. Достоверного изменения концентрации в сыворотке крови ИЛ-1, ИЛ-12 и ИЛ-17 в течение первых 7-х суток лечения не отмечено, что свидетельствует о недостаточной информативности этих субстанций в данные сроки лечения ПЭ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Агарков Н.М., Головченко О.В., Охотников О.И., и др. Совершенствование диагностики острого эндометрита на основе моделирования и кластерного анализа параметров местного иммунитета. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2018;4:239-242. <http://doi.org/10.18821/0869-2084-2018-63-4-239-242>.
2. Адамян Л.В., Кан Н.Е., Ломова Н.А., и др. Послеродовой эндометрит: клинические рекомендации МЗ РФ. М.; 2016:32.
3. Аленькина С.А. Иммунный гомеостаз при инфекционно-воспалительных заболеваниях женских половых органов. *Вестник новых медицинских технологий*. 2010;4:131-133.
4. Беженарь В.Ф., Шапкайц В.А., Добровольская И.А., и др. Возможности ранней диагностики современного акушерского сепсиса. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2021;2:121-131. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2021.183>.
5. Булатова И.А. Исследование интерлейкина-17 и полиморфизма гена интерлейкина-17f (rs763780) при хроническом гепатите С. *Пермский медицинский журнал*. 2014;1:103-108.
6. Зыков М.В., Барбараш О.Л., Кашталап В.В., и др. Клиническая и прогностическая значимость интерлейкина-12 у пациентов с инфарктом миокарда. *Медицинская иммунология*. 2011;2-3:219-226.
7. Костинов М.П., Хромова Е.А., Сависько А.А., Костинова А.М. Функциональные особенности иммунной системы при физиологическом течении беременности и их взаимосвязь с вакцинацией против гриппа. *Consilium Medicum*. 2016;6:59-62.
8. Малышкина А.И., Григушкина Е.В., Таланова И.Е. Факторы риска угрозы прерывания беременности у женщин с привычным невынашиванием: анализ анкетного опроса 353 беременных женщин. *Гинекология*. 2022;2:126-131. <http://doi.org/10.26442/20795696.2022.2.201342>.
9. Насонов Е.Л. Новые возможности фармакотерапии иммуновоспалительных ревматических заболеваний: фокус на ингибиторы интерлейкина-17. *Научно-практическая ревматология*. 2017;1:68-86.
10. Самойлова Т.Е., Кошно Н.И., Докудаева Ш.А. Микробные ассоциации при послеродовом эндометрите. *Русский медицинский журнал*. 2018;10:6-13.
11. Серебренникова С.Н., Семинский И.Ж., Семенов Н.С., Гузовская Е.В. Интерлейкин-1, интерлейкин-10 в регуляции воспалительного процесса. *Сибирский медицинский журнал*. 2012;8:5-7.
12. Хаванский А.Ю., Аракелян Б.В., Линде В.А., и др. К вопросу о факторах риска послеродового эндометрита в современном мегаполисе. *Вестник Ивановской медицинской академии*. 2023;1:12-16. http://doi.org/10.52246/1606-8157_2023_28_1_12.
13. Li F, Rong Z, Chen T, et al. Glycosylation-Engineered Platelet Membrane-Coated Interleukin 10 Nanoparticles for Targeted Inhibition of Vascular Restenosis. *Int. J. Nanomedicine*. 2023;18:5011-5030. <http://doi.org/10.2147/IJN.S423186>.
14. Mackeen AD, Packard RE, Ota E, Speer L. Antibiotic regimens for postpartum endometritis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2015; 2:CD001067. <http://doi.org/10.1002/14651858.CD001067.pub3>.
15. Zheng H, Ban Yi, Wei F, Ma X. Regulation of Interleukin-12 Production in Antigen-Presenting Cells. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2016;941:117-138. http://doi.org/10.1007/978-94-024-0921-5_6.