

ЛИТЕРАТУРА

оценке очень хорошего функционального исхода (100 баллов по Bartel) выявлены статистически значимые различия во всех группах. Так, у больных острой ЦВБ и не более чем одним ССЗ доля очень хорошего функционального исхода составила 41,9%, что в 2,16 раза больше, чем у больных с двумя ССЗ ($p < 0,05$); в 6,76 раза больше, чем при трёх ССЗ ($p < 0,05$); в 1,87 раза больше, чем при четырёх ССЗ ($p < 0,05$, рис. 2).

У больных с острой ЦВБ отмечено усиление дисбаланса свободнорадикальных процессов по мере увеличения количества сопутствующих заболеваний — снижение ПИХЛб в 1,76 раза у больных с четырьмя и более ССЗ по сравнению с одним ССЗ, увеличение ПИХЛс в 1,44 раза, депрессия АПА в 1,36 раза и увеличение МДА в 1,5 раза ($p < 0,05$), что характеризует степень тканевого энергодефицита у пациентов с различным количеством сердечно-сосудистых заболеваний. Выявлено значимое увеличение ПИХЛс у пациентов с одним-трем ССЗ по сравнению с нормой, максимальный дисбаланс свободнорадикальных процессов зарегистрирован при четырёх и более ССЗ в виде уменьшения ПИХЛб и АПА, а также увеличения содержания МДА ($p < 0,05$).

ВЫВОД

Показатели свободнорадикальных процессов можно использовать в качестве дополнительных маркёров для оценки прогноза при острой цереброваскулярной болезни с сердечно-сосудистой коморбидностью.

УДК 612.017.1: 616.15: 618.15-002.153-002.828: 618.16-002.153-002.828-053.7: 616.594.171.2

Т06

ЦИТОКИНОВЫЙ ПРОФИЛЬ ПРИ КАНДИДОЗНОМ ВУЛЬВОВАГИНИТЕ В ПОДРОСТКОВОМ И ЮНОМ ВОЗРАСТЕ

Уктам Худайбердиевич Зиядуллаев*

Ташкентский педиатрический медицинский институт

Реферат

Цель. Установить патогенетическую информативность степени синтеза цитокинов сыворотки крови интерлейкинов-6 и -8 у больных кандидозным вульвовагинитом для оптимизации диагностических и лечебно-профилактических мероприятий.

Методы. Нами обследованы 74 пациентки в возрасте от 12 до 19 лет, страдающие кандидозным вульвовагинитом. Верификацию диагноза «кандидозный вульвовагинит» проводили согласно международной классификации Всемирной организации здравоохранения (международная классификация болезней 10-го пересмотра, рубрики V37.3 и N77.1). На этапе клинического обследования проводили анализ анамнеза жизни и болезни, общий и гинекологический осмотр пациенток. Диагноз кандидоза считали подтверждённым при наличии вегетирующих форм *Candida spp.* (почкующихся дрожжевых клеток, псевдомицелия и/или мицелия) в окрашенных по Граму мазках со слизистых оболочек вульвы, уретры. Контрольную группу составили 20 практически здоровых пациенток соответствующего возраста. Определение уровня интерлейкинов-6 и -8 в сыворотке крови проводили с использованием тест-системы для иммуноферментного анализа (ЗАО «Вектор-Бест», Россия).

Результаты. Проведённые исследования показали, что у больных кандидозным вульвовагинитом в подростковом и юном возрасте происходит повышение уровня интерлейкина-6 в сыворотке крови. Так, содержание интерлейкина-6 в сыворотке периферической крови у больных кандидозным вульвовагинитом было статистически значимо повышено до $21,7 \pm 2,4$ пг/мл при $9,4 \pm 1,5$ пг/мл в контроле ($p < 0,02$). Содержание интерлейкина-8 в сыворотке периферической крови у больных кандидозным вульвовагинитом было также достоверно повышено до $51,2 \pm 2,1$ пг/мл при $23,9 \pm 1,04$ пг/мл в контроле ($p < 0,01$).

Вывод. Выявленные особенности синтеза интерлейкинов-6 и -8 могут служить дополнительными и объективными критериями направленности воспалительной реакции у пациенток с различными формами кандидозной инфекции влагалища; изменение уровня изучаемых параметров, по-видимому, отражает состояние иммунной системы и выраженность воспалительной реакции.

Ключевые слова: интерлейкин-6, интерлейкин-8, кандидозный вульвовагинит, патогенез.

CYTOKINE PROFILE IN ADOLESCENT GIRLS WITH CANDIDAL VULVOVAGINITIS U.Kh. Ziyadullaev. Tashkent Pediatric Medical Institute, Tashkent, Uzbekistan. **Aim.** To establish the pathogenic value of serum cytokine (interleukin-6 and interleukin-8) production in patients with candidal vulvovaginitis to optimize diagnostic and therapeutic approaches. **Methods.** 74 adolescent girls suffering from candidal vulvovaginitis aged from 12 to 19 years were examined. The diagnosis of candidal vulvovaginitis was verified according to the international classification of World Health Organization (ICD-X codes B37.3 and N77.1). At the stage of clinical examination, medical and general history was analyzed, general and gynecological examination was performed. The diagnosis of candidiasis was confirmed by the presence of vegetative forms of *Candida spp.* (budding yeast cells, pseudomycelium and/or mycelium) in Gram-stained smears from the mucous membranes of the vulva, urethra. The control group consisted of 20 healthy patients of appropriate age and sex. Serum levels of interleukin-6 and interleukin-8 were measured by enzyme-linked immunosorbent assay using «ELISA interleukin-6» and «ELISA interleukin-8» test systems (ZAO «Vector-Best», Russia). **Results.** The study has shown increased serum levels of interleukin-6 in adolescent patients with candidal vulvovaginitis. Interleukin-6 level in peripheral blood was significantly higher in patients with candidal vulvovaginitis ($21,7 \pm 2,4$ pg/ml) compared to controls ($9,4 \pm 1,5$ pg/ml, $p < 0,02$). Serum interleukin-8 level was also significantly higher ($51,2 \pm 2,1$ pg/ml) in patients with candidal vulvovaginitis compared to controls ($23,9 \pm 1,04$ pg/ml, $p < 0,01$). **Conclusion.** The revealed features of interleukin-6 and interleukin-8 production may be used as additional objective criteria of the orientation of the inflammatory response in patients with various forms of vaginal candidiasis. The changes of the studied parameters might reflect the state of the immune system and the severity of the inflammatory response. **Keywords:** interleukin-6, interleukin-8, candidal vulvovaginitis, pathogenesis.

Кандидозный вульвовагинит (КВВ) — частая причина обращения за медицинской помощью. Симптомы, ассоциированные с КВВ, могут вызывать значительный дискомфорт, сопровождаться потерей рабочего времени и изменением самооценки [10, 13]. В США около 1 млрд долларов тратится ежегодно на самолечение и посещение медицинских учреждений [15]. Современные представления об иммунологических аспектах патогенеза инфекционных заболеваний, в том числе КВВ, свидетельствуют о ключевой роли дисбаланса в системе субпопуляций Th_1/Th_2 -лимфоцитов, опосредованного цитокиновым профилем [11, 14]. В последние десятилетия открытие цитокинов и их регулирующей роли в иммунном ответе определило приоритет их исследования при различных патологических процессах. Спектр и уровень синтезируемых цитокинов связаны с этиологией, тяжестью и распространённостью патологического процесса [6, 8].

Патогенез КВВ сложен и недостаточно изучен. Учитывая тот факт, что штаммы *C. albicans*, выделенные у больных КВВ и носителей, существенно не различаются по биохимическим характеристикам, можно сделать заключение о ведущей роли состояния организма, а не свойств возбудителя. Согласно современным представлениям, дисбаланс синтеза цитокинов, в частности интерлейкинов (ИЛ), таких как ИЛ-6 и ИЛ-

8, играет ключевую роль в патогенезе многих заболеваний [1, 4]. Так, ИЛ-6 является одним из наиболее активных цитокинов, участвующих в реализации иммунного ответа и воспалительной реакции. Источником ИЛ-6 служат многие типы клеток: Т-хелперы, моноциты-макрофаги, фибробласты, эндотелиальные клетки, кератиноциты. В качестве дифференцирующего фактора ИЛ-6 определяет переход предшественников антигенспецифических цитотоксических Т-клеток в зрелые эффекторы реакции клеточного лизиса. Дифференцирующая активность ИЛ-6 проявляется и по отношению к В-клеткам. Не являясь индуктором пролиферации, он обеспечивает трансформацию клеток, подготовленных к синтезу антител, в активные их продуценты. Исследования последних лет показали, что высокое содержание ИЛ-6 позволяет рассматривать этот цитокин в качестве маркера агрессивности течения заболевания при злокачественном новообразовании яичников [9, 12].

ИЛ-8 относится к цитокинам провоспалительного каскада, из которых он является самым ранним медиатором воспаления (хемокином). Основная роль ИЛ-8 состоит в хемотаксическом и активирующем воздействии на нейтрофилы (дегрануляция и стимуляция лейкоцитов, усиление миграции фагоцитов в место внедрения чужеродного микроорганизма и активация ими синтеза

Таблица 1

Содержание интерлейкинов (ИЛ) в сыворотке крови у больных кандидозным вульвовагинитом (КВВ)

Группы	Здоровые	Все пациентки с КВВ	t	p
ИЛ-6, пг/мл	9,4±1,5	21,7±2,4	4,34	<0,02
ИЛ-8, пг/мл	23,9±1,04	51,2±2,1	11,6	<0,01

Таблица 2

Содержание интерлейкинов (ИЛ) в сыворотке крови в зависимости от состояния вагинального микробиотоза

Группы	Бессимптомное носительство	Острая форма КВВ	Хроническая рецидивирующая форма КВВ	P _{2,1}	P _{3,1}	P _{3,2}
	1	2	3			
ИЛ-6, пг/мл	16,6±1,5	37,9±1,3	32,1±1,1	<0,01	<0,01	<0,05
ИЛ-8, пг/мл	28,9±2,2	53,5±1,8	40,6±1,4	<0,01	<0,05	<0,05

Примечание: КВВ – кандидозный вульвовагинит.

молекул адгезии). Как и другие цитокины, ИЛ-8 представляет собой неизменное звено биологической мультисистемы – цитокиновой сети, необходимой организму для осуществления межклеточных взаимодействий, что служит основой поддержания клеточного гомеостаза [7]. Показано, что этот хемокин играет важную роль при различных воспалительных и инфекционных заболеваниях, например при псориазе, ревматоидном артрите, респираторном дистресс-синдроме, менингите, острых формах некротизирующего панкреатита. Считают, что определение уровня ИЛ-8 более информативно, чем исследование содержания С-реактивного белка, для прогнозирования степени тяжести заболевания, так как пик его концентрации возникает раньше, чем подъём содержания С-реактивного белка [5]. Таким образом, совокупность свойств ИЛ-6 и ИЛ-8 как факторов дифференцировки ставит их в единый ряд с наиболее важными эндогенными регуляторами иммунных и воспалительных процессов в организме [2, 3].

Цель настоящей работы – установить патогенетическую информативность степени синтеза цитокинов сыворотки крови ИЛ-6 и ИЛ-8 у больных КВВ для оптимизации диагностических и лечебно-профилактических мероприятий.

Нами обследованы 74 пациентки в возрасте от 12 до 19 лет, страдающие КВВ. Верификацию диагноза КВВ проводили согласно международной классификации Всемирной организации здравоохранения (МКБ-10, рубрики В37.3 и N77.1). Диагноз «кандидоз ге-

ниталий» устанавливали на основании клинических и лабораторных данных. На этапе клинического обследования проводили анализ анамнеза жизни и болезни, общий и гинекологический осмотр пациенток. Диагноз «кандидоз» считали подтверждённым при наличии вегетирующих форм *Candida spp.* (почкующихся дрожжевых клеток, псевдомицелия и/или мицелия) в окрашенных по Граму мазках со слизистых оболочек вульвы, уретры. Контрольную группу составили 20 практически здоровых пациенток соответствующего возраста. Определение уровня ИЛ-6 и ИЛ-8 в сыворотке крови проводили с использованием тест-системы для иммуноферментного анализа «ИФА-ИНТЕРЛЕЙКИН-6» и «ИФА-ИНТЕРЛЕЙКИН-8» (ЗАО «Вектор-Бест», Россия).

Полученные данные подвергали статистической обработке на персональном компьютере с использованием программы Microsoft Excel и библиотеки статистических функций с вычислением среднего арифметического (M), стандартной ошибки (m), критерия Стьюдента (t) с вычислением вероятности ошибки (p).

Клинические признаки включали жалобы (выделения из половых путей различного характера и интенсивности, зуд, жжение наружных половых органов, болезненность при мочеиспускании) и объективные признаки заболевания (выделения из половых путей, отёчность и гиперемия слизистых оболочек вульвы, уретры, кожи перианальной области).

Проведённые исследования показали,

что у больных КВВ в подростковом и юном возрасте происходит повышение уровня ИЛ-6 в сыворотке крови. Так, содержание данного цитокина в сыворотке периферической крови у больных КВВ было статистически значимо повышено до $21,7 \pm 2,4$ пг/мл при $9,4 \pm 1,5$ пг/мл в контроле ($p < 0,02$). Содержание ИЛ-8 в сыворотке периферической крови у больных КВВ было также достоверно повышено до $51,2 \pm 2,1$ пг/мл при $23,9 \pm 1,04$ пг/мл в контроле ($p < 0,01$).

Для уточнения характера синтеза ИЛ-6 и ИЛ-8 в зависимости от состояния вагинального микробиоценоза мы провели сопоставительный анализ (табл. 2). Выявлено, что у пациенток подросткового и юного возраста с бессимптомным носительством *Candida spp.* есть лишь тенденция к повышению уровня ИЛ-6 и ИЛ-8 в сыворотке периферической крови до $16,6 \pm 1,5$ пг/мл и $28,9 \pm 2,2$ пг/мл соответственно. У больных с острой формой КВВ отмечено резкое увеличение уровня ИЛ-6 и ИЛ-8 до $37,9 \pm 1,3$ пг/мл и $53,5 \pm 1,8$ пг/мл соответственно, что отражает выраженность воспаления. Представляется интересным обнаруженный факт некоторого подавления синтеза ИЛ-6 и ИЛ-8 у пациенток с хронической рецидивирующей формой вульвовагинального кандидоза по сравнению с острой формой КВВ, что имеет большое патофизиологическое значение в патогенезе хронизации и рецидивирования КВВ.

ВЫВОДЫ

1. Выявленные особенности синтеза интерлейкинов-6 и -8 могут служить дополнительными и объективными критериями направленности воспалительной реакции у пациенток с различными формами кандидозной инфекции влагалища (преимущественно с бессимптомным носительством, острой и хронической рецидивирующей формами).

2. Изменение уровня изучаемых параметров, по-видимому, отражает состояние им-

мунной системы и выраженность воспалительной реакции, характерные для каждой формы кандидозной инфекции влагалища.

ЛИТЕРАТУРА

1. Азрумян В.Г. Местный противогрибковый иммунитет при вульвовагинальном кандидозе у беременных // Акушерство и гинекология. — 2008. — №6. — С. 23-26.
2. Бурменская О.В., Байрамова Г.Р., Неница О.С. Состояние локального иммунитета при хроническом рецидивирующем вульвовагинальном кандидозе // Иммунология. — 2011. — Т. 32, №3. — С. 154-159.
3. Галактионов В.Г. Иммунология. — М.: Академия, 2009. — 560 с.
4. Закиева В.А., Куценко И.И., Боровиков И.О. Цитокины в терапии рецидивирующих вульвовагинальных кандидозов. Сборник статей «Иммунотерапия в гинекологии». — СПб.: Новая альтернативная полиграфия, 2007. — С. 24-25.
5. Кадагидзе З.Г. Цитокины // Практ. онкол. — 2005. — Т. 4, №3. — С. 131-139.
6. Кашкин К.П. Иммунологические исследования в клинике инфекционных заболеваний // Новости приклад. иммунол. и аллергол. — 2004. — №8. — С. 1-10.
7. Клишко Н.Н. Микозы: диагностика и лечение: руководство для врачей. — М.: Ви Джи Групп, 2008. — 245 с.
8. Лебедева Т.Н. Иммунитет при кандидозе (обзор) // Пробл. мед. микол. — 2004. — Т. 6, №4. — С. 8-16.
9. Павликова Е.П., Мерай И.А. Клиническое значение интерлейкина-6 и фактора некроза опухоли при ишемической болезни сердца // Кардиология. — 2003. — №8. — С. 68-71.
10. Прилепская В.Н., Байрамова Г.Р. Вульвовагинальный кандидоз. Клиника, диагностика, принципы терапии // М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. — 80 с.
11. Симбирцев А.С. Цитокины — новая система регуляции защитных реакций организма // Цитокины и воспаление. — 2002. — №1. — С. 9-17.
12. Хаитов Р.М. Современные представления о защите организма от инфекции // Иммунология. — 2000. — №1. — С. 61-64.
13. Anton G. Evidence of a TH1-Shift of local vaginal inflammatory response during bacterial vaginosis // Infection. — 2008. — Vol. 36, N 2. — P. 147-152.
14. Chen C.C., Wang S.S., Lee F.W. et al. Proinflammatory cytokines in the early assessment of the prognosis of acute pancreatitis // Am. J. Gastroenterol. — 1999. — Vol. 94. — P. 213-218.
15. Witkin S.S. An altered immunity hypothesis for the development of symptomatic bacterial vaginosis // Clin. Infect. Dis. — 2007. — Vol. 44, N 4. — P. 554-557.