

О.В. Синяченко

А.В. Чурилов

И.В. Барабадзе

Донецкий медицинский
университет им. Максима
Горького

Ключевые слова: системная красная волчанка, гениталии, клиническое течение, патогенез.

ТЕЧЕНИЕ И ВОПРОСЫ ПАТОГЕНЕЗА ПОРАЖЕНИЙ ГЕНИТАЛИЙ ПРИ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКЕ

Резюме. При жизни поражение гениталий (эндометрит, периметрит, сальпингоофорит, вагинит, эрозии слизистой оболочки, фибромиома матки, киста яичника) диагностируют у 42% больных системной красной волчанкой, а во время секции — у 88%. На развитие гинекологической патологии воздействуют изменение системы клеточного и гуморального иммунитета, провоспалительные цитокины, дисбаланс половых и гонадотропных гормонов, нарушения обмена липидов, их перекисного окисления и системы антиоксидантной защиты.

ВВЕДЕНИЕ

За последние годы в Украине отмечают рост численности больных системной красной волчанкой (СКВ) (Коваленко В.Н., Каминский А.Г., 2000). Заболеваемость СКВ в мире достигает 50 случаев на 100 тыс. населения в год, а ежегодно умирают 6 таких пациентов на 1 млн людей (Wallace D.J., Hahn B.N., 1997; Gladman D.D., 1999; Trethewey P., 2004). Как известно, среди больных СКВ преобладают лица женского пола, на долю которых приходится около 90–95% случаев (Свинцицкий А.С., 2002; Дядык А.И., Багрий А.Э., 2003). Течение СКВ у них может осложняться воспалительными заболеваниями и опухолями гениталий (Isotalo P.A. et al., 2000; Meyers K.E. et al., 2000; Cervera R. et al., 2003; Bilenchi R. et al., 2004; Huang J.Y. et al., 2004). K.E. Meyers и соавторы (2000) описали тяжелое поражение придатков матки вследствие волчаночного васкулита. Кроме того, иногда развиваются тяжелые маточные кровотечения как результат тромбоцитопении и антифосфолипидного синдрома (Matsumoto Y. et al., 1999). Известно осложнение СКВ гистоплазмозом яичников (Isotalo P.A. et al., 2000).

Необходимо отметить, что в настоящее время в литературе описывают лишь единичные наблюдения патологии гениталий у больных СКВ. Пока отсутствуют данные о частоте отдельных заболеваний половых органов, их связи с другими (экстрагенитальными) признаками СКВ, а клинико-морфологические сопоставления еще не проводили, также остается мало изученным патогенез болезней гинекологического профиля. Это и стало целью настоящего исследования. Помимо течения поражения гениталий при СКВ рассмотрена роль иммунных нарушений, провоспалительных цитокинов, половых и гонадотропных гормонов, метаболизма липидов, процессов их перекисного окисления и антиоксидантной защиты (АОЗ) в развитии гинекологической патологии у такой категории больных.

ОБЪЕКТ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Под наблюдением находились 95 женщин с СКВ в возрасте от 16 до 58 лет (в среднем

33,6±1,18 года). Обследованных больных в возрасте моложе 20 лет — 9,5%, 20–30 лет — 39,0%, 31–40 лет — 17,9%, старше 40 лет — 33,7%. Длительность заболевания составляла от 6 мес до 20 лет (в среднем 7,2±0,59 года). Острое течение СКВ констатировано в 2,1% случаев, подострое — в 42,1%, хроническое — в 55,8%. Активность патологического процесса I стадии отмечали у 17,9% пациенток, II стадии — у 29,5%, III стадии — у 52,6%.

У 60,0% больных отмечали лихорадку ($t > 37^{\circ}\text{C}$), у 76,8% — артрит или артралгию (суставной счет составил 12,8±1,38, индекс Ричи — 22,9±3,45 балла), у 47,4% — миозит или миалгии, у 75,8% — поражение кожи (эритема, синдром Роуэлла, дискоидные очаги, васкулитная «бабочка», папулосквамозные и кольцеподобные высыпания, сетчатое ливедо), у 51,6% — алопецию или другие поражения придатков кожи, у 52,6% — лимфаденопатию, у 77,9% — миокардит или миокардиодистрофию, у 67,4% — эндокардит Либмана — Сакса или клапанные пороки сердца, у 32,6% — перикардит, у 42,1% — пневмонит (интерстициальный процесс, дисковидные ателектазы, высокое стояние куполов диафрагмы, легочная гипертензия), у 35,8% — сухой, адгезивный или экссудативный плеврит, у 43,2% — гепатомегалию, у 19,0% — спленомегалию, у 81,1% — гломерулонефрит (из них в 6,5% — с нефротическим синдромом, у 25,6% — с хронической почечной недостаточностью I стадии, у 2,6% — II стадией), у 54,7% — церебрит или токсическую энцефалопатию, у 16,8% — периферическую полинейропатию, у 31,6% — антифосфолипидный синдром. У 72,5% обследованных выявлены в периферической крови волчаночные клетки, у 85,3% — антитела к нативной дезоксирибонуклеиновой кислоте (а-нДНК).

Проанализирован также архивный материал 32 секционных наблюдений СКВ. 43,8% женщин умерли вследствие уремии, 25,0% — церебрального васкулита, 9,4% — нарастающей хронической сердечной недостаточности, 6,3% — соответственно тромбоэмболии легочной артерии, фибрилляции желудочков и кровотечения из язв желудка, 3,1% — отека легких. Возраст больных

составил от 15 до 69 лет (в среднем $33,5 \pm 2,46$ года), а длительность заболевания — от 6 мес до 12 лет (в среднем $4,9 \pm 0,63$ года). В 3,1% случаев констатировано острое течение СКВ, в 46,9% — подострое, в 50,0% — хроническое.

Больным выполняли электрокардиографию на аппарате «Fukuda Denshi Cardimax-FX326» (Япония), эхокардиографию на аппарате «Hewlett Packard» (США) и ультразвуковое исследование гениталий (сонограф «SSD1100-Aloka», Япония).

Исследование состава в крови иммуноцитов проводили методом непрямой иммунофлуоресценции (использованы панели моноклональных антител CD3, CD4, CD8, CD16, CD22 и CD95 производства Института экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии им. Р.Е. Кавецкого НАН Украины). Иммуноферментным методом (ридер «PR2100 Sanofi diagnostic pasteur», Франция, наборы «ProCon», Россия, «Amercham», Великобритания, «R&D-Systems», США) исследовали в сыворотке крови концентрации а-нДНК и антител к кардиолипину (а-CL), уровни интерлейкина 1β (IL 1β), фактора некроза опухолей α (TNF α), эстрадиола, прогестерона, тестостерона, фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов (при аменорее или в фолликулиновую стадию менструального цикла). Кроме того, изучали уровни циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), холестерина (ХС), триглицеридов (ТГ), липопротеидов высокой и низкой плотности (соответственно ЛПВП и ЛПНП) с помощью анализаторов «Vitalab Flexog» (Голландия) и «Helena Process» (Франция). Интенсивность перекисного окисления липидов (ПОЛ) и состояние АОЗ оценивали спектрофотометрически по уровням в крови диеновых конъюгатов (ДК) ненасыщенных жирных кислот, малонового диальдегида (МДА), нитритов (NO 2), токоферола (ТФ), активности супероксиддисмутазы (СОД) и каталазы (Кат). Изучение ДК выполняли по пику поглощения конъюгированных диеновых структур гидроперекисей липидов (длина волны 233 нм), уровень МДА устанавливали по его реакции с тиобарбитуровой кислотой и количественным определением окрашенного продукта, для оценки NO 2 применяли реактив Гриса и нитрит натрия (длина волны 546 нм), уровень ТФ исследовали в реакции взаимодействия с хлорным железом в присутствии дипиридила, активность Кат — по способности перекиси водорода образовывать с солями молибдена стойкий окрашенный комплекс.

Подсчитывали степень тяжести (СТ) клинических и морфологических изменений по формуле:

$$СТ = (a + 2b + 3c) : (a + b + c + d),$$

где a — число случаев в 1 балл, b — число случаев в 2 балла, c — число случаев в 3 балла, d — число случаев с отсутствием признака. Гистологические препараты тканей умерших больных окрашивали гематоксилином и эозином, по Ван-Гизону, Маллори и альциновым синим, проводили PAS-реакцию.

Статистическая обработка полученных результатов исследований проведена на компьютере с помощью вариационного, корреляционного, одно- и мно-

гофакторного (ANOVA/MANOVA) дисперсионного анализа (программы «Microsoft Excel» и «Statistica»). Оценивали средние значения, их ошибки, коэффициенты корреляции, критерии дисперсии, Стьюдента, Уилкоксона — Рао, Хи-квадрат и достоверность статистических показателей (p).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Клинико-морфологическое течение патологии гениталий

Патология гениталий установлена у 42,1% больных СКВ, которые составили основную группу обследованных. Остальные пациентки вошли в контрольную группу. Эндометрит среди всех обследованных больных констатирован в 22,1% случаев, а среди больных основной группы — в 52,5%, сальпингоофорит — в 12,6 и 30,0% соответственно, периметрит — в 7,4 и 17,5%, вагинит — в 3,2 и 7,5%, эрозии слизистой оболочки — в 7,4 и 17,5%, фибромиома матки — в 10,5 и 25,0%, кисты яичников — в 8,4 и 20,0%. Патология гениталий одного вида выявлена в 55,0% случаев, двух видов — в 25,0%, трех — в 15,0%, четырех — в 5,0%.

На развитие и тяжесть поражения половых органов оказывает влияние степень активности СКВ, но не возраст больных, длительность и характер течения заболевания. Патология гениталий зависит от суставного и кожного синдромов, а висцериты воздействия не оказывают. Подчеркнем, что характер течения СКВ у больных основной и контрольной групп между собой не отличается, а степень активности заболевания у пациенток с поражением гениталий высокая. Так, если у представительниц контрольной группы активность I степени отмечают в 27,3% случаев, II степени — в 25,5%, III степени — в 47,3%, то в основной — в 5,0, 35,0 и 60,0% соответственно.

У больных с генитальной патологией на 42,4% чаще ($p=0,034$) регистрируют лихорадку, на 90,7% ($p=0,028$) — перикардит и в 3 раза ($p=0,018$) — периферическую полинейропатию. Следовательно, последние 2 клинических признака СКВ являются дополнительными факторами риска развития поражений половых органов. Влияние заболеваний гениталий на интегральные клинические признаки СКВ отсутствует, хотя отмечают связь с тяжестью поражений центральной нервной системы и суставов. Выраженность артериального синдрома и поражений половых органов прямо коррелирует.

Характер патологии гениталий не зависит от длительности, течения и активности патологического процесса. Вместе с тем на особенности поражения половых органов у больных СКВ оказывает воздействие наличие миокардита и миокардиодистрофии, а также плеврита. Общее разнообразие гинекологических заболеваний не связано не только с другими висцеритами, а и с наличием нефротического синдрома и почечной недостаточности.

На тяжесть эндометрита оказывают неблагоприятное воздействие степень активности СКВ и выраженность перикардита, периметрита — поражение суставов, кожи и ее придатков, вагинита — гломе-

рулонефрит, эрозий слизистой оболочки — возраст пациенток, продолжительность болезни и поражение печени, фибромиомы матки — те же возраст больных и длительность заболевания, а также поражение миокарда. Сальпингоофорит и киста яичника от изученных факторов не зависят.

Можно сделать следующее заключение: развитие эндометрита ассоциируется с перикардитом, периметрита — с кожно-суставным синдромом, вагинита — с гломерулонефритом, эрозий слизистой оболочки — с гепатитом, фибромиомы матки — с миокардитом и миокардиодистрофией.

Если влияние фибромиомы матки на интегральные показатели электрокардиографии отсутствует, то от такой гинекологической патологии у больных СКВ зависит общая эхокардиографическая картина. Следует отметить, что на фибромиому матки оказывают воздействие нарушения возбудимости миокарда и систолическая дисфункция левого желудочка сердца. Уровень артериального давления у больных СКВ прямо влияет на выраженность вагинита, а параметры периферического сосудистого сопротивления — на кисту яичника.

На вскрытии больных СКВ поражение гениталий установлено в 87,5% случаев (матки — в 3,1%, яичника — в 12,5%, матки и яичников — в 71,9%). Полнокровие матки выявляли у 43,8% пациенток, эндометрит — у 40,6%, атрофию эндометрия — у 40,6%, эрозии слизистой оболочки — у 9,4%, склероз миометрия — у 46,9%, гиалиноз маточных сосудов — у 71,9%, их склероз — у 53,1%, миому матки — у 6,3%. Полнокровие яичников выявлено в 37,5% случаев, редукция фолликулов — в 12,5%, их плазматизация — в 31,3%, наличие сидерофагов — в 12,5%, лейкоцитарная инфильтрация тканей яичников — в 71,9%, кисты в них — в 21,9%.

СТ матки составляет $0,90 \pm 0,128$, а СТ яичников — $0,57 \pm 0,061$ ($p=0,017$). На интегральную тяжесть патологических изменений в яичниках оказывают влияние характер течения СКВ, прижизненная клиническая выраженность суставного, кожного и мышечного синдромов, лимфаденопатии, спленомегалии и почечной недостаточности. От течения заболевания зависят степень полнокровия яичников, количество сидерофагов и уровень нейтрофильной и лимфоцитарной инфильтрации.

На тяжесть патологических изменений со стороны матки воздействуют клиническая выраженность миозита, гломерулонефрита и поражения печени. Мышечный синдром влияет на степень атрофии эндометрия, эрозий слизистой оболочки и миомы матки, почечный синдром — на полнокровие матки, эндометрит и эрозивный процесс. От печеночной патологии отдельные признаки маточной патологии не зависят.

Отмечают достоверную прямую связь между СТ клинических и секционных данных поражения внутренних органов, между морфологическим СТ матки и яичников, но не между последними показателями и структурным СТ экстрагенитальных признаков заболевания.

Склероз миометрия и сосудов матки ухудшает течение волчаночной гепатопатии, а эрозии сли-

зистой оболочки — миозита и гломерулонефрита. На поражение скелетных мышц при СКВ негативно воздействует миома матки, тем самым подтверждая определенную патогенетическую связь между этими патологическими процессами. Атрофия эндометрия влияет на почечную патологию, а между эндометритом и периферическим миозитом существует прямая корреляционная связь.

С учетом полученных данных можно сделать следующие заключения: 1) миозит при СКВ отражает развитие и тяжесть эрозий слизистой оболочки и миомы матки; 2) тяжелое течение волчаночного нефрита является фактором риска развития эрозий слизистой оболочки матки; 3) поражение печени при СКВ связано с развитием склеротических процессов в матке.

Влияние СТ матки на выраженность отдельных клинических признаков СКВ и соответствующие корреляционные связи между этими параметрами отсутствует. Между тем существует зависимость СТ яичников от степени почечной недостаточности, а с тяжестью кардиопатии — прямое соотношение патологии яичников. На морфологический характер поражения яичников оказывают влияние нарушения электрической проводимости сердца, но не возбудимости миокарда. Зависимость СТ яичников от перечисленных электрофизиологических показателей отсутствует.

Если функция почек оказывает прямое воздействие на редукцию фолликулов и их плазматизацию, то от степени редукции фолликулов и лейкоцитарной инфильтрации этого полового органа зависит уровень почечной недостаточности.

На морфологическую картину патологии яичников оказывает влияние уровень тромбоцитопении, которая, как известно, является составляющим компонентом при СКВ антифосфолипидного синдрома. В первую очередь от низкого уровня тромбоцитов в крови зависит полнокровие яичников, но не степень редукции фолликулов, их плазматизации, наличия сидерофагов, лейкоцитарной инфильтрации и кистообразования.

На характер и тяжесть отдельных структурных изменений со стороны матки и яичников влияет морфологическая выраженность серозитов. Кроме того, поражение матки зависит от патологии миокарда, а яичников — от эндокарда и головного мозга. Степень признаков миокардита и миокардиодистрофии соотносится с гиалинозом сосудов матки, а перикардита — с эрозиями ее слизистой оболочки. Эндо- и перикардит оказывают воздействие на плазматизацию яичников. С данной кардинальной патологией прямо коррелируют параметры редукции и плазматизации фолликулов.

Роль иммунных нарушений и цитокиновой сети

Решающую роль в патогенезе СКВ безусловно играют иммунные нарушения в виде недостатка Т-супрессоров, преобладания среди Т-лимфоцитов Т-хелперов и повышения активности В-лимфоцитов (Hoffman R.W., 2004; Renaudineau Y. et al., 2004). Среди аутоантител специфичными для СКВ являются ан-

тинуклеарные, которые выявляют у 50–75% больных (Дядык А.И. и соавт., 2004; Rabbani M.A. et al., 2004). В развитии висцеральной патологии (гипотетически и генитальной) у больных СКВ наибольшее значение придают а-нДНК (Vanholder R. et al., 1998; Blatt N.B., Glick G.D., 1999; Ehrenstein M.R., 1999). Особую роль а-нДНК в возникновении поражений внутренних органов у больных СКВ подчеркивает D.Isenberg (2004). Патогенетическое значение противоядерных антител состоит в их способности формировать ЦИК, которые, откладываясь в структурах тканей, могут вызывать их повреждение.

По нашим данным, влияние поражений гениталий отсутствует как на интегральное состояние иммунитета, так и на отдельные его параметры. Вместе с тем на развитие гинекологической патологии воздействует уровень а-CL в крови. В возникновении эндометрита принимают участие а-нДНК и ЦИК, что свидетельствует об аутоиммунном иммунокомплексном повреждении эндометрия у больных СКВ. Высокий уровень противоядерных антител при СКВ определяет развитие сальпингоофорита, а ЦИК — эндометрита и кисты яичника. Эрозии слизистой оболочки влияют на содержание в крови CD22.

Средние уровни в крови CD3, CD4, CD8, CD16, CD22, CD95, ЦИК и а-CL у больных основной и контрольной группы практически не отличаются. Однако при наличии эндометрита содержание ЦИК на 29,9% выше ($p=0,002$). При эрозиях слизистой оболочки и без таковых параметры CD22 примерно одинаковы. Вышесказанное в полной мере относится и к концентрации ЦИК в основной и контрольной группах больных. Очевидно, на CD22 и ЦИК, помимо гинекологической патологии, оказывают влияние и другие факторы, определяющие их уровень в крови. Среди различных болезней гениталий на интегральное состояние иммунитета существенно воздействуют только эндометрит и периметрит.

По данным H.Guo и соавторов (2004), у больных СКВ концентрация а-нДНК прямо коррелирует со связыванием иммуноглобулина G клетками тканей и синтезом последних цитокинов. Как известно, провоспалительная активность IL1 β и TNF α играет роль в развитии висцеритов у больных СКВ (Иванова С.М. и соавт., 2004; Aringer M., Smolen J.S., 2004; Azizah M.R. et al., 2004).

У обследованных больных СКВ существует влияние на показатели IL1 β в сыворотке крови числа CD3, CD4, CD8, CD16, CD22 и CD95, при этом корреляционные связи между перечисленными параметрами отсутствуют. Уровень TNF α зависит от общего числа тимоцитов в крови, Т-хелперов, Т-супрессоров, нейтрофильных и макрофагальных фагоцитов. Более того, с содержанием CD3, CD4 и CD8 существуют прямые корреляции. Кроме этого, концентрация TNF α позитивно соотносится с количеством зрелых В-лимфоцитов и показателями ЦИК.

Необходимо отметить, что на интегральный уровень провоспалительных цитокинов в крови больных СКВ влияют длительность заболевания, тяжесть мышечного синдрома и поражения центральной нервной системы, хотя последняя оказывает воз-

действие лишь на концентрацию IL1 β . На параметры цитокинемии не оказывает воздействия развитие эндометрита, сальпингоофорита, периметрита, вагинита, эрозий слизистой оболочки, фибромиомы матки и кисты яичников. Вместе с тем со степенью эрозирования слизистой оболочки коррелирует концентрация TNF α , а от тяжести периметрита зависят показатели IL1 β . Важным представляется факт, что изученные провоспалительные цитокины у больных СКВ не воздействуют на формирование отдельной гинекологической патологии.

Роль половых и гонадотропных гормонов

По данным С.А.Silva и соавторов (2002), у 30% больных СКВ регистрируют нарушения функции яичников, что сопровождается дисбалансом половых и гонадотропных гормонов. Гиперэстрогенизация организма больных женщин относится к одним из ведущих факторов патогенеза СКВ (Casoli P. et al., 2003). Есть данные о снижении уровня в крови тестостерона на фоне повышения пролактина, фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов (Huong D.L.T. et al., 1997; Wallace D.J., Hahn B.N., 1997).

В эксперименте продемонстрировано, что повышение уровня эстрогемии и снижение андрогемии создают благоприятные условия для развития СКВ. R.Roa и B.D.Greenstein (2000) полагают, что у мышей линий BALB/c и NZW/NZB (естественных моделей СКВ человека) патологический процесс формируется за счет изменений свойств эстрогеновых рецепторов в матке и тимусе. Если эстрогены усиливают клинико-лабораторные признаки СКВ, то прогестины обладают противоположным, иммунопротекторным действием. Эти данные были продемонстрированы на овариэктомированных мышцах линий MRL/MP с изучением рецепторов прогестерона в тимусе и матке под воздействием экзогенного эстрадиола (Dhafer Y.Y. et al., 2001).

Поражение гениталий у больных СКВ по нашим данным не влияет на интегральный уровень как половых, так и гонадотропных гормонов в крови. Необходимо отметить, что гормональный статус при СКВ зависит от тяжести артрита, перикардита и спленомегалии. Степень активности патологического процесса прямо коррелирует с параметрами эстрадиолемии и лютропинемии. Содержание эстрадиола, кроме того, позитивно соотносится с мышечным и антифосфолипидным синдромами, а уровень лютеинизирующего гормона — с поражением суставов. Концентрация эстрадиола прямо коррелирует с показателями ЦИК, прогестерона — обратно с а-CL, а тестостерона и лютропина разнонаправленно соотносится с TNF α .

Патогенетическая гормональная и цитостатическая терапия СКВ часто вызывает нарушения менструального цикла (Toda R. et al., 1997; Blumenfeld Z. et al., 2000; Katsifis G.H., Tzioufas A.G., 2004). Вместе с тем как считают S.G.Pasoto и соавторы. (2002), нарушения менструального цикла действительно констатируются у 53% больных СКВ, но это не зависит от использования иммунодепрессантов алкилирующего действия (циклофосфамида), ан-

тиметаболитов пуринового-пиримидинового ряда (азатиоприна) и дозы использованных глюкокортикоидных гормонов.

Мы считаем, что общий уровень в крови половых гормонов четко зависит от предшествующей глюкокортикоидной терапии, а гонадотропных — от использования в лечении иммунодепрессантов цитотоксического действия. Глюкокортикоиды оказывают влияние на показатели прогестеронемии, а цитостатики — лютропинемии.

Интегральный состав половых гормонов зависит от тяжести вагинита, а гонадотропных — от кисты яичника. Отмечают влияние фибромиомы матки на концентрацию эстрадиола в крови, а кисты яичника — на параметры фоллитропинемии. Дисбаланс половых и гонадотропных гормонов при СКВ участвует в патогенезе патологии гениталий. Так, гиперэстрогения организма воздействует на развитие фибромиомы матки, повышение прогестеронемии и снижение тестостеронемии способствуют возникновению вагинита. С низким уровнем тестостерона в крови связано развитие периметрита, а возрастание синтеза лютеинизирующего гормона влечет за собой формирование фибромиомы матки и кисты яичника.

Роль метаболизма липидов, ПОЛ и АОЗ

При СКВ развиваются выраженные изменения метаболизма липидов, их перекисного окисления и АОЗ (Yilmaz A. et al., 2004). По данным K.H.Costenbader и соавторов (2004), повышенное содержание ХС в крови выявляют у каждой третьей больной СКВ. Подчеркнем, что продукты ПОЛ у больных СКВ способны индуцировать процессы аутоантителообразования с модификацией а-нДНК (Waris G., Alam K., 2004). Концентрация ХС при СКВ определяется соотношением в крови ЛПНП и ЛПВП, а также уровнем апоБелков (апо-В в составе ЛПНП и апо-А₁ в ЛПВП), располагающихся на поверхности липопротеидных частиц (Алекберова З.С. и соавт., 1999). Кроме того, отмечают повышение концентрации липопротеина(а), которая у больных СКВ ассоциируется с гиперпродукцией а-фосфолипидов (Aoki K., Kawai S., 2003).

Результаты наших исследований показывают, что патология гениталий не оказывает влияния на интегральное состояние липидного обмена, ПОЛ и систему АОЗ. Необходимо отметить, что на липидный обмен, ПОЛ и АОЗ воздействует степень активности СКВ. Интегральное состояние метаболизма липидов зависит от тяжести патологии придатков кожи и антифосфолипидного синдрома, ПОЛ и АОЗ — от характера течения заболевания, мышечного синдрома, поражения селезенки, эндокардита и пороков сердца.

Уровень ХС обратно коррелирует с показателями в крови CD4 и прогестерона, ТГ прямо соотносится с концентрацией фоллитропина и ЦИК, ЛПВП отрицательно связан с содержанием CD22, ЛПНП — разнонаправленно с эстрадиолемией и а-CL, ДК имеет позитивную корреляцию с прогестеронемией, МДА — с концентрациями IL1 β и TNF α , нитритемии —

с параметрами тестостерона и CD95, активность Кат — с фоллитропином и лютропином.

Тяжесть поражений гениталий влияет на уровень в крови ЛПВП и МДА. В свою очередь развитие гинекологической патологии тесно связано с концентрацией нитритемии — конечных стабильных продуктов метаболизма оксида азота (NO). Отдельная гинекологическая патология оказывает слабое воздействие на интегральное состояние липидного обмена. Отчасти сказанное касается ПОЛ и АОЗ. Исключение составляет лишь сальпингоофорит, от выраженности которого зависят показатели в крови МДА и активность Кат. Заметим, что эндометрит воздействует на параметры в крови ХС, периметрит — ЛПНП и NO₂, вагинит — МДА, эрозии слизистой оболочки — ТГ, фибромиома матки — МДА и Кат, киста яичника — ТФ. Следовательно, различные заболевания гениталий при СКВ влияют на разные звенья липидного обмена, ПОЛ и АОЗ.

Как известно, развитие висцеритов при СКВ определяет нарушения системы NO (Rolla G. et al., 1997; Синяченко О.В., Звягина Т.В., 2001). Показано, что у мышей MRL/lpr в тканях регистрируют гиперактивность индуцибельной оксидазотной синтетазы, стимулирующей синтез NO, вследствие чего усиливаются аутоиммунные процессы и апоптоз клеток (Gilkeson G.S. et al., 1997). Чрезмерное накопление NO в организме больных СКВ играет ведущую роль в развитии повреждений сосудов (Thomas M., Thomas W.S., 1999; Rees D.D. et al., 2000). Повышение уровня NO приводит к угнетению пролиферации и повышению частоты апоптоза лимфоцитов и макрофагов, а следовательно, к усугублению вторичного иммунодефицита (Sarih M. et al., 2003).

Изменение метаболизма NO участвует в патогенезе эндометрита, сальпингоофорита и периметрита, ПОЛ — сальпингоофорита и фибромиомы матки, о чем свидетельствует связь с МДА. Тяжесть периметрита прямо коррелирует с уровнем нитритемии, а фибромиомы матки — с содержанием в крови МДА. К тому же NO посредством синтеза пероксинитрита является, как и МДА, мощным оксидантом.

ВЫВОДЫ

1. Патологию гениталий выявляют у больных СКВ чаще, чем в популяции женщин соответствующего возраста (при секционном исследовании у 9 из 10 пациенток), а развитие эндометрита ассоциируется с перикардитом, периметрита — с кожно-суставным синдромом, вагинита — с гломерулонефритом, эрозий слизистой оболочки — с гепатитом, фибромиомы матки — с миокардитом и миокардиодистрофией.

2. Уровень в крови а-CL оказывает влияние на поражение гениталий, а эндометрит зависит от а-нДНК и ЦИК и вместе с периметритом определяет интегральное состояние иммунитета. Эндометрит и киста яичника воздействуют на содержание ЦИК, сальпингоофорит — на показатели а-нДНК, эрозия слизистой оболочки — на число CD22. Параметры провоспалительной цитокинемии при

СКВ связаны с развитием и тяжестью периметрита и эрозии слизистой оболочки гениталий.

3. Гиперэстрогения организма у больных СКВ воздействует на развитие фибромиомы матки, повышение прогестеронемии и снижение тестостеронемии способствуют возникновению вагинита, с низким уровнем тестостерона в крови связано возникновение периметрита, а возрастание синтеза лютеинизирующего гормона влечет за собой формирование фибромиомы матки и кисты яичника.

4. Эндометрит влияет на параметры в крови ХС, сальпингофорит и фибромиома матки — МДА и активность Кат, периметрит — на ЛПНП и NO_2 , вагинит — МДА, эрозия слизистой оболочки — ТГ, киста яичника — ТФ. Изменение метаболизма NO участвует в патогенезе эндометрита, сальпингофорита и периметрита, а ПОЛ — сальпингофорита и фибромиомы матки.

ЛИТЕРАТУРА

- Алекберова З.С., Попкова Т.В., Насонов Е.Л.** (1999) Липидно-белковые показатели системы транспорта холестерина крови при системной красной волчанке. Тер. арх., 70(5): 34–38.
- Дядык А.И., Багрий А.Э.** (2003) Системная красная волчанка. Регион, Донецк, 464 с.
- Дядык А.И., Багрий А.Э., Дядык Е.А., Ракитская И.В.** (2004) Характеристика клинических проявлений и морфологической картины почек у больных с системной красной волчанкой и наличием антифосфолипидных антител в крови. Укр. ревматол. журн., 17(3): 17–20.
- Иванова С.М., Вейко Н.Н., Рязанцева Т.А., Сперанский А.И.** (2004) Аутоиммунные заболевания, интерлейкины 10, 4, 6 и туморонекротический фактор альфа у больных системной красной волчанкой. Клин. лаб. диагност., 21(3): 35–40.
- Коваленко В.Н., Каминский А.Г.** (2000) Ревматология как одна из важнейших проблем медицины. Укр. ревматол. журн., 1(1): 3–8.
- Свиницкий А.С.** (2002) Системная красная волчанка: особенности клинической симптоматики. *Doctor*, 1: 22–26.
- Синяченко О.В., Звягина Т.В.** (2001) Оксид азота в терапевтической практике. Юго-Восток, Донецк, 257 с.
- Aoki K., Kawai S.** (2003) Glucocorticoid therapy decreases serum lipoprotein(a) concentration in rheumatic disease. *Intern. Med.*, 32: 382–386.
- Aringer M., Smolen J.S.** (2004) Tumour necrosis factor and other proinflammatory cytokines in systemic lupus erythematosus: a rationale for therapeutic intervention. *Lupus*, 13(5): 344–347.
- Azizah M.R., Kuak S.H., Ainol S.S.** (2004) Association of the tumor necrosis factor alpha gene polymorphism with susceptibility and clinical-immunological findings of systemic lupus erythematosus. *Asian Pac. J. Allergy Immunol.*, 22(2–3): 159–163.
- Bilenchi R., Pisani C., Poggiali S.** (2004) Discoid lupus erythematosus of the vulva. *Lupus*, 13(10): 815–816.
- Blatt N.B., Glick G.D.** (1999) Anti-DNA autoantibodies and systemic lupus erythematosus. *Pharmacol. Ther.*, 83(2): 125–139.
- Blumenfeld Z., Shapiro D., Shteinberg M.** (2000) Preservation of fertility and ovarian function and minimizing gonadotoxicity in young women with systemic lupus erythematosus treated by chemotherapy. *Lupus*, 9(6): 401–405.
- Casoli P., Tumiati B., La Sala G.** (2003) Fatal exacerbation of systemic lupus erythematosus after induction of ovulation. *J. Rheumatol.*, 24(8): 1639–1640.
- Cervera R., Khamashta M.A., Font J.** (2003) Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 10-year period: a comparison of early and late manifestations in a cohort of 1000 patients. *Medicine*, 82(5): 299–308.
- Costenbader K.H., Wright E., Liang M.H., Karlson E.W.** (2004) Cardiac risk factor awareness and management in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthr. Rheum.*, 51(6): 983–988.
- Dhafer Y.Y., Greenstein B.D., de Fougerolles N.E.** (2001) Strain differences in binding properties of estrogen receptors in immature and adult BALB/c and MRL/MP-lpr/lpr mice, a model of systemic lupus erythematosus. *Int. J. Immunopharmacol.*, 23(3): 247–254.
- Ehrenstein M.R.** (1999) Antinuclear antibodies and lupus: causes and consequences. *Rheumatology*, 38(8): 691–693.
- Gilkeson G.S., Mudgett J.S., Seldin M.F.** (1997) Clinical and serologic manifestations of autoimmune disease in MRL-lpr/lpr mice lacking nitric oxide synthase type 2. *J. Exp. Med.*, 186(3): 365–373.
- Gladman D.D.** (1999) Prognosis of systemic lupus erythematosus and factor that affect it. *Cur. Op. Rheum.*, 4(5): 681–687.
- Guo H., Leung J.C.K., Chan L.Y.Y.** (2004) The pathogenetic role of immunoglobulin G from patients with systemic lupus erythematosus in the development of lupus pleuritis. *Rheumatology*, 43(3): 286–293.
- Hoffman R.W.** (2004) T cells in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Clin. Immunol.*, 113(1): 4–13.
- Huang J.Y., Wu C.H., Shih I.H., Lai P.C.** (2004) Complications mimicking lupus flare-up in a uremic patient undergoing pegylated liposomal doxorubicin therapy for cervical cancer. *Anticancer Drugs*, 15(3): 239–241.
- Huong D.L.T., Wechsler D., Vauthier-Brouzes D.** (1997) Outcome of planned pregnancies in systemic lupus erythematosus: a prospective study on 62 pregnancies. *Brit. J. Rheum.*, 36: 772–777.
- Isenberg D.** (2004) Anti-dsDNA antibodies: still a useful criterion for patients with systemic lupus erythematosus? *Lupus*, 13(11): 881–885.
- Isotalo P.A., McCarthy A.E., Eidus L.** (2000) Ovarian histoplasmosis in systemic lupus erythematosus. *Pathology*, 32(2): 139–141.
- Katsifis G.H., Tzioufas A.G.** (2004) Ovarian failure in systemic lupus erythematosus patients treated with pulsed intravenous cyclophosphamide. *Lupus*, 13(9): 673–678.
- Matsumoto Y., Mori M., Kanai N.** (1999) Systemic lupus erythematosus presenting as fulminant thrombotic thrombocytopenic purpura. *Rinsho Ketsueki*, 40(8): 673–677.
- Meyers K.E., Pfeiffer S., Lu T., Kaplan B.S.** (2000) Genitourinary complications of systemic lupus erythematosus. *Pediatr. Nephrol.*, 14(5): 416–421.
- Pasoto S.G., Mendonca B.B., Bonfa E.** (2002) Menstrual disturbances in patients with systemic lupus erythematosus without alkylating therapy: clinical, hormonal and therapeutic associations. *Lupus*, 11(3): 175–180.
- Rabbani M.A., Siddiqui B.K., Tahir M.H.** (2004) Systemic lupus erythematosus in Pakistan. *Lupus*, 13(10): 820–825.
- Rees D.D., Cellek S., Palmer R.M.J., Moncada S.** (2000) Dexamethason prevents the induction by endotoxin of effects on vascular tone: an insight into endotoxin shock. *Biochim. Biophys. Res. Comm.*, 173(2): 541–547.
- Renaudineau Y., Pers J.O., Bendaoud B.** (2004) Dysfunctional B cells in systemic lupus erythematosus. *Autoimm. Rev.*, 3(7–8): 516–523.
- Roa R., Greenstein B.D.** (2000) Evidence for pleomorphism of estrogen receptor capacity and affinity in liver and thymus of immature BALB/c and (NZBxNZW) F1 mice, a model of systemic lupus erythematosus. *Int. J. Immunopharmacol.*, 22(11): 897–903.
- Rolla G., Brussino L., Bertero M.T.** (1997) Increased nitric oxide in exhaled air of patients with systemic lupus erythematosus. *J. Rheumatol.*, 24(6): 1066–1071.
- Sarih M., Souvannavong V., Adam A.** (2003) Nitric oxide synthase induced macrophage death by apoptosis. *Biochim. Biophys. Res. Comm.*, 193(3): 503–507.
- Silva C.A., Leal M.M., Leone C.** (2002) Gonadal function in adolescents and young women with juvenile systemic lupus erythematosus. *Lupus*, 11(7): 419–425.
- Thomas M., Thomas W.S.** (1999) Nitric oxide synthase and cardiovascular signaling. *Amer. J. Cardiology*, 72: 33C–38C.
- Toda R., Yuda T., Nishida T.** (1997) A surgical case of aortic valve stenosis associated with systemic lupus erythematosus. *Nippon Kyobu Geka Gakkai Zasshi*, 45(6): 919–922.
- Trethewey P.** (2004) Systemic lupus erythematosus. *Dimens. Crit. Care Nurs.*, 23(3): 111–115.

Vanholder R., De Keyser F., Kips F. (1998) The pathophysiology of lupus erythematosus. *Eur. J. Dermat.*, 1: 4–7.

Wallace D.J., Hahn B.N. (Eds.) (1997) Dubois' lupus erythematosus. Williams & Wilkins, Baltimore, p.817–834.

Waris G., Alam K. (2004) Immunogenicity of superoxide radical modified-DNA: studies on induced antibodies and SLE anti-DNA auto-antibodies. *Life Sci.*, 75(22): 2633–2642.

Yilmaz A., Sari R.A., Gundogdu M. (2004) Trace elements and some extracellular antioxidant proteins levels in serum of patients with systemic lupus erythematosus. *Clin. Rheumatol.*, 40(1): 25–29.

ПЕРЕБІГ І ПИТАННЯ ПАТОГЕНЕЗУ УРАЖЕНЬ ГЕНІТАЛІЙ ПРИ СИСТЕМНОМУ ЧЕРВОНОМУ ВОВЧАКУ

**О.В. Синяченко, А.В. Чурилов,
І.В. Барабадзе**

Резюме. Прижиттєво ураження геніталій (ендометрит, периметрит, сальпінгоофорит, вагініт, ерозія слизової оболонки, фіброміома матки та киста яєчника) діагностують у 42% хворих на системний червоний вовчак, а під час секції — у 88%. На розвиток гінекологічної патології впливають зміни системи клітинного та гуморального імунітету, прозапальні цитокіни, дисбаланс статевих та гонадотропних гормонів, порушення обміну ліпідів, їх перекисного окислення і системи антиоксидатного захисту.

Ключові слова: системний червоний вівчак, геніталії, клінічний перебіг, патогенез.

SEX AND GONADOTROPHIC HORMONES IN GENITAL PATHOLOGY IN PATIENTS WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS

**O. V. Sinyachenko, A. V. Churilov,
I. V. Barabadze**

Summary. In patients with systemic lupus erythematosus the balance of sex and gonadotrophic hormones is connected with immune disturbances and proinflammatory cytokines, depends on the damage of joints, muscles, pericardium, spleen, antiphospholipidic syndrome, preceding usage of glucocorticoid hormones and cytostatics. Hyperestrogenism of the organism influences on the development of uterine fibromyoma, the increase of progesteronemia and the increase of testosterone promote the appearance of vaginitis, the low level of testosterone in the blood is connected with the development of perimetritis, and the increase of the synthesis of lutropin takes part in the formation uterine fibromyomas and ovarian cysts.

Key words: systemic lupus erythematosus, genitals, clinical course, pathogenesis.

Адрес для переписки:

Синяченко Олег Владимирович
83003, Донецк, просп. Ильича, 16
Донецкий государственный медицинский
университет им. Максима Горького
Тел.: (0622) 95-70-27

РЕФЕРАТИВНА ІНФОРМАЦІЯ

Экспрессия микросомальной простагландин Е-синтазы-1 в синовиальной оболочке при ревматоидном артрите

**Westman M., Korotkova M., Klint Ea. E., Stark A.,
Audoly L.P., Klareskog L., Ulfgren A.K.,
Jakobsson P.J.** (2004)

Expression of microsomal prostaglandin E synthase 1 in rheumatoid arthritis synovium. Arthritis Rheum., 50(6): 1774–1780.

Микросомальна простагландин Е-синтаза-1 (mPGES-1) каталізує утворення простагландину (PG) E₂ з PGH₂ циклооксигеназного походження. Активність mPGES-1 індуктується провоспалительними цитокінами і тісно пов'язана з станами, супроводжуваними високим біосинтезом PGE₂. Останній являється суттєвим елементом патогенезу ревматоїдного артриту (РА), діючим як медіатор запалення і костної деструкції. Індукція провоспалительними цитокінами mPGES-1 в ревматоїдних синовіоцитах була встановлена *in vitro*, що вказує на її суттєву роль в патогенезі РА. Дані недавніх досліджень на mPGES-1-дефіцитних мишах підтверджують важливість відповідного гена при хронічному запаленні. Мета нинішнього дослідження — вивчення експресії і локалізації mPGES-1 в біоптатах синовіальної оболонки пацієнтів з РА.

Биоптаты синовиальной оболочки взяты у 24 больных РА. Проведен иммуногистологический анализ с использованием поликлональных антител против mPGES-1. Применяли двойное иммунофлюоресцентное окрашивание с использованием антител к CD3, CD19, CD20, CD68, CD163 и пролил-4-гидроксилазы.

Внутриклеточное mPGES-1-окрашивание отмечали в синовиальной мембране всех исследованных больных РА. Специфично сильную экспрессию mPGES-1 определяли в наружном слое синовиальных клеток. В подлежащих мононуклеарных и фибробластоподобных клетках степень mPGES-1-окрашивания была меньшей, чем в наружном слое синовиальных клеток. В эндотелиальных клетках некоторых больных наблюдали позитивное окрашивание. При использовании методики двойной иммунофлюоресценции выработку mPGES-1 обнаруживали в синовиальных макрофагах и фибробластах, а в лимфоцитах экспрессии mPGES-1 не обнаружено.

Выявление экспрессии mPGES-1 в синовиальной ткани больных РА позволяет предположить роль mPGES-1 в патологическом процессе при РА. Микросомальная mPGES-1 может служить потенциально новой мишенью для создания лечебных стратегий, направленных на контроль синтеза PGE₂ у больных РА, причем без развития системных побочных действий, характерных для ингибиторов циклооксигеназы.