

УДК 616.11/12-002-07.

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПРИДАТКОВ МАТКИ

А.Л. ГУРИН

УО «Гродненский государственный медицинский университет»



ГУРИН Андрей Леонидович –
ассистент кафедры акушерства
и гинекологии.
8-029-6467125
e-mail: AnLuNaG@rambler.ru

Проведена оценка диагностической ценности показателей протеолитической системы, белков острой фазы воспаления, активности некоторых ферментов у больных воспалительными заболеваниями придатков матки в сыворотке крови и перитонеальной жидкости. Оптимальной констелляцией клинико-лабораторных тестов при исследовании перитонеальной жидкости для диагностики сальпингоофоритов является определение активности кислой фосфатазы, трипсиноподобной активности, вычисление общей протеолитической активности, концентрации церулоплазмينا, антихимотрипсина, трансферрина и орозомукоида; при исследовании сыворотки крови - трипсиноподобная активность, общая протеолитическая активность, активность щелочной фосфатазы, концентрация орозомукоида.

Ключевые слова: сальпингоофориты, протеазы, белки острой фазы воспаления, ферменты, перитонеальная жидкость, ROC кривые, диагностическая эффективность

The diagnostic values of the indices of proteolytic system, protein of an inflammatory acute phase, some enzyme potency in patients with inflammatory diseases of the uterine appendages (adnexa uteri) in the blood serum and peritoneal fluid have been assessed. On investigation of peritoneal fluid the optimal constellation of

clinical and laboratory tests for salpingoophoritis diagnosis is determination of acidic phosphatase potency, trypsin-like potency, calculation of total proteolytic potency and concentration of ceruloplasmin, antichymotrypsin, transferrin, orozomucoid (acidic glycoprotein) while on investigation of the blood serum that is trypsin-like potency, total proteolytic potency, alkaline phosphatase potency and concentration of orozomucoid.

Key words: salpingoophoritis, proteases, proteins of inflammatory acute phase enzymes, peritoneal fluid, ROC curves, diagnostic efficacy.

Вопросы своевременной диагностики, лечения и реабилитации женщин с воспалительными заболеваниями придатков матки не теряют своей актуальности и сегодня.

Основными причинами, приводящими к временной нетрудоспособности у женщин, являются воспалительные заболевания придатков матки [1, 2, 4], доброкачественные опухоли матки и ее придатков [6], дисфункциональные маточные кровотечения. Сальпингоофориты составляют 60-65% в структуре гинекологической заболеваемости [11]. Воспалительные заболевания придатков матки в настоящее время протекают атипично, не имеют классической клинической картины. При небольших размерах патологического процесса, наличии спаек в малом тазу, ожирении, нетипичном расположении образования, клинические методы обследования являются малоинформативными и дают лишь общее представление о наличии патологического образования в малом тазу. Для постановки конкретного диагноза необходимо проведение дифференциальной диагностики, дополнительных диагностических тестов. Несмотря на развитие со-

временных технических диагностических средств, процесс клинического обследования не утратил своей важности.

Данные литературы [5, 8] свидетельствуют о том, что перспективным направлением дифференциальной диагностики заболеваний органов малого таза являются биохимические методы исследования. Они позволяют уже в первые часы после поступления больной в стационар определить имеющуюся патологию, выработать правильную тактику лечения, а также контролировать эффективность проводимой терапии. Биохимические тесты могут использоваться как в крупных, так и в небольших лечебно-профилактических учреждениях, отдаленных от центров, не требуя значительных экономических затрат [10, 15]. Наиболее перспективным для дифференциальной диагностики заболеваний внутренних половых органов является исследование белков острой фазы воспаления, показателей протеолитической системы и активности некоторых ферментов сыворотки крови и перитонеальной жидкости.

Широкий диапазон биологического действия

компонентов протеолитической системы предопределяет возрастающее внимание к изучению протеазной активности сыворотки крови и биологических жидкостей в акушерско-гинекологической практике [12, 13]. Особое значение имеет исследование активности протеаз и их эндогенных ингибиторов для диагностики воспалительных процессов придатков матки, для мониторинга за проводимой терапией и прогноза заболевания в каждом конкретном случае [3, 9]. В последние годы установлено, что перитонеальная жидкость содержит ряд факторов, стимулирующих или тормозящих развитие заболеваний гениталий и спаечного процесса в брюшной полости [7, 14].

Целью настоящей работы явилось оценка диагностической ценности показателей протеолитической системы, белков острой фазы воспаления и активности некоторых ферментов у больных воспалительными заболеваниями придатков матки как в сыворотке крови, так и в перитонеальной жидкости.

Материалы и методы

Проведено обследование 65 женщин, больных сальпингоофоритами, доброкачественными опухолями матки и её придатков, а также пациенток с дисфункциональными маточными кровотечениями. Оперативное лечение проведено у 28 (36,9%) женщин по поводу миом матки, кист/кистом яичников, гнойных образований придатков матки. Из них 20 (71%) прооперировано лапароскопическим доступом.

Оперативное вмешательство и взятие клинического материала (сыворотка крови и перитонеальная жидкость) для исследования у женщин производились в первую фазу менструального цикла.

Активность эластазоподобных протеаз определяли по методу Vesser L., Blout E.R. [19], где в качестве субстрата использовали БАНЭ (нитрофениловый эфир N-бутилоксикарбонил-L-аланина) фирмы Sigma (Германия). Трипсиноподобную активность (ТА) определяли по методу Trautshold I.J., Werle E., Hoppe-Sevler's Z. [18]. В качестве субстрата использовали БАЭЭ (этиловый эфир N-бензоил-L-аргинина) фирмы Sigma (Германия). Белки острой фазы воспаления (церулоплазмин (ЦП), трансферрин (ТФ), орозомукоид (О)) и эндогенные ингибиторы протеаз (α_2 -макроглобулин (МГ), антихимотрипсин (АХТ)) определяли методом ракетного иммуноэлектрофереза [17] с использованием реактивов фирмы ДАКОПАТТС (Дания). Активность щелочной фосфатазы (ЩФ) определяли с использованием коммерческих наборов фирмы ЕСО-MED-POLL (Австрия), активность кислой фосфатазы (КФ) – фирмы TRACE (Австралия).

Статистическую обработку данных осуществляли с использованием пакета программ «Statistic 5,5 for WINDOWS», «Microsoft Excel».

Для оценки диагностической ценности полученных данных использовали два критерия [16]:

1. диагностическая эффективность (ДЭ) - определяется как процентное отношение истинных (то есть правильно отражающих состояние обследуемых пациентов) результатов исследований к общему числу исследований. Показатель ДЭ более 80%, является диагностически значимым и может применяться в практической работе.

2. ROC анализ. Кривые ROC (Receiver Operation Characteristic) показывают взаимодействие между специфичностью и чувствительностью, а площадь поверхности под кривой ROC характеризует диагностическую ценность метода в выявлении данного конкретного заболевания. Информативность метода считается высокой, если площадь находится в пределах от 1,0 до 0,8. Если площадь поверхности под кривой ROC меньше 0,5, то данный метод не имеет диагностической ценности. Расчет площади поверхности под кривой ROC осуществляли с использованием компьютерных программ.

Результаты и обсуждение

Все женщины были разделены на пять групп: I группа – больные сальпингоофоритами (n=19); II группа – больные кистами/кистами яичников (n=10); III группа – больные миомой матки (n=22); IV группа – пациентки с дисфункциональными маточными кровотечениями (n=14), V группа - контрольная (n=10). Контрольную группу составили здоровые женщины, подвергшиеся лапароскопической стерилизации. Исследование проводилось при поступлении больных в стационар или в первые сутки госпитализации. Средний возраст в группах составил: в I-ой - 30,2±7,8 лет; во II-ой - 29,2±9,4 лет; в III-ей - 46,8±6,2 лет; в IV-ой - 38,6±8,4 лет; в V-ой - 38±4,89 лет.

Нами установлено, что если уровень щелочной фосфатазы в сыворотке крови менее 15 Е/л, вероятность сальпингоофорита очень высока. Но не всегда этот показатель является диагностически значимым, так как площадь под кривой ROC равняется 0,7 (таб. 1).

Активность трипсиноподобных протеаз сыворотки крови выше 5,55 нмоль/мин/мл выявлена у 98% больных сальпингоофоритами (ДЭ). Этот тест является диагностическим для установления данного заболевания, что подтверждается ROC анализом. Площадь под кривой равна 0,98.

Нами также рассчитывалась общая протеолитическая активность (ОПА) сыворотки крови, равная сумме активностей эластазоподобных и трипсиноподобных протеаз. Площадь под кривой ROC равняется 1,0 и ДЭ – 81%. Таким образом, общая протеолитическая активность сыворотки крови является высокоинформативным диагностическим показателем сальпингоофоритов.

Таблица 1. Показатели площади поверхности под кривыми ROC и диагностической эффективности в сыворотке крови (СК) и перитонеальной жидкости (ПЖ) у больных сальпингофоритами

Показатель	СК		Показатель	ПЖ	
	Площадь под кривой ROC	ДЭ, %		Площадь под кривой ROC	ДЭ, %
ОПА	1	81	КФ	0,996	95
О	1	82	ТА	0,98	96
ТА	0,98	98	ОПА	0,97	95
ЩФ	0,7	100	ЦП	0,93	97
			АХТ	0,93	87
			ТФ	0,92	81
			О	0,86	84
			МГ	0,63	88
			ЩФ	0	93

По результатам исследований видно, что при уровне орозомукоида в сыворотке крови более 900 мг/л можно в 82% случаев (ДЭ) ставить диагноз сальпингофорита. Диагностическая ценность данного показателя равна 1,0. Следовательно, этот показатель может быть использован в практике с диагностической целью.

Рассчитывая диагностическую эффективность изученных нами показателей в перитонеальной жидкости, мы получили следующие результаты.

Уровень церулоплазмينا в перитонеальной жидкости выше 400 мг/л соответствует сальпингофориту в 96,7% (ДЭ). Диагностическую значимость этого показателя подтверждает площадь под кривой ROC, равная 0,93.

Диагностическая эффективность концентрации орозомукоида в перитонеальной жидкости при его концентрации выше 640 мг/л соответствует сальпингофориту в 84% случаев. Площадь под кривой ROC равна 0,86.

Активность α_2 -макроглобулина в перитонеальной жидкости, находящаяся в пределах 0,7-1,4 г/л, подтверждает диагноз сальпингофорита в 88% исследований (ДЭ). Однако, площадь поля под кривой ROC для α_2 -макроглобулина равняется 0,63, что соответствует низкой ценности данного теста. Поэтому для установления сальпингофорита использование этого показателя ограничено.

Также нами установлено, что уровень антихитрипсина выше 240 мг/л характерен для сальпингофорита в 87% случаев (ДЭ). Это же подтверждает и анализ данного показателя с использованием кривых ROC. Площадь поля под кривой равняется 0,93. Показатель концентрации антихитрипсина можно использовать в качестве дифференциально-диагностического для воспалительных заболеваний придатков матки.

Если уровень трансферина в перитонеальной жидкости более 2,4 г/л, то это позволяет диагностировать сальпингофорит в 81% случаев, что также подтверждает анализ кривых ROC.

Площадь под ней равняется 0,92.

Диагностическая эффективность для сальпингофорита равняется 93%, при активности щелочной фосфатазы ниже 4 Е/л (ДЭ), но, рассчитывая площадь под кривой ROC, видно, что ценность данного показателя равна 0. Поэтому активность щелочной фосфатазы в перитонеальной жидкости не может использоваться для диагностики сальпингофоритов.

При активности кислой фосфатазы в перитонеальной жидкости выше 4 Е/л, мы с уверенностью (ДЭ равна 94%) можем подтвердить наличие у женщины сальпингофорита. Площадь под кривой ROC равна 0,996.

Трипсиноподобная активность перитонеальной жидкости больше 7 нмоль/мин/мл, характерна для сальпингофорита (96%), а площадь под кривой равняется 0,98. Эти данные позволяют использовать активность трипсиноподобных протеаз для дифференциальной диагностики сальпингофоритов.

Диагностическая эффективность общей протеолитической активности перитонеальной жидкости равняется 95%, а площадь поверхности под кривой ROC – 0,97.

На основании проведенных исследований нами определены клинико-лабораторные показатели перитонеальной жидкости, характерные для сальпингофорита (таб. 2):

Оценивая полученные данные, были сформулированы следующие **выводы**:

1. В перитонеальном экссудате при воспалительных заболеваниях придатков матки происходит резкое возрастание протеолитической активности, тогда как в сыворотке крови она незначительная. Рост активности обусловлен трипсиноподобными протеазами.

2. Значительное увеличение активности кислой фосфатазы перитонеального выпота характерно для сальпингофоритов, щелочная фосфатаза при этом заметно снижается как в сыворотке крови, так и в перитонеальном экссудате;

3. Содержание орозомукоида и трансферина повышено в перитонеальной жидкости при воспа-

Таблица 2. Клинико-лабораторные показатели перитонеальной жидкости, характерные для сальпингофорита

Показатель	Сальпингофорит
ТФ г/л	> 2,4
ЦП мг/л	> 400
Орозомукоид мг/л	> 640
ТА нмоль/мин/мл	> 7
АХТ мг/л	> 240
КФ Е/л	> 4
ОПА нмоль/мин/мл	> 11

> больше указанной величины

лительных заболеваниях придатков матки и практически не изменяется при невоспалительной патологии гениталий. В сыворотке крови орозоумукоид также возрастает при сальпингоофоритах;

4. Для воспалительных заболеваниях придатков матки в сыворотке крови характерно снижение церулоплазмينا при одновременном повышении его содержания в перитонеальном выпоте;

5. Определяя трипсиноподобную активность, активность щелочной фосфатазы, концентрацию орозоумукоида, а также рассчитывая общую протеолитическую активность сыворотки крови, можно достоверно установить диагноз сальпингоофорита. Оптимальной констелляцией клинико-лабораторных тестов при исследовании перитонеальной жидкости для диагностики сальпингоофоритов является определение активности кислой фосфатазы, трипсиноподобной активности, вычисление общей протеолитической активности, концентрации церулоплазмينا, антихимотрипсина, трансферрина и орозоумукоида.

Литература

1. Антонова Л.В. Острые воспалительные заболевания придатков матки (этиология, клиника, диагностика, терапия): Автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.01. – М., 1990. – 52 с.
2. Долгов Г.В. Гнойно-воспалительные осложнения в оперативной гинекологии. Прогнозирование. Профилактика. СПб: «ЭЛБИ – СПб». – 2001. – 173 с.
3. Ель-Харабшек Хуссейн. Состояние протеолитической системы у больных раком почки, мочевого пузыря и предстательной железы: Автореф. дис. кандидата мед. наук: 03.18.01 / Витебский гос. мед. университет. – Витебск, 2000. – 17 с.
4. Занько С.Н., Косинец А.Н., Супрун Л.Я. Хронические воспалительные заболевания придатков матки. – Витебск, 1998. – 168 с.
5. Значение лапароскопии в диагностике и лечении объемных опухолей у девочек и девушек. В.И.Кулаков, Е.А.Богданова, Н.И.Волков и др // А и Г информ. – 1998. - № 1. – С. 21-23.
6. Зуев В.М. Некоторые вопросы патогенеза, диагностики и комплексная терапия женщин с воспалительными процессами и доброкачественными новообразованиями органов репродуктивной системы: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.01. – М., 1998. – 58 с.
7. Кирпиченок Л.Н. Роль протеиназ и их ингибиторов в патогенезе и диагностике воспалительных и злокачественных заболеваний: Автореферат диссертации д-ра. мед. наук: 14.00.46 / Белорусская медицинская академия последипломного образования. – Минск, 2001. – 33 с.
8. Морфоультразвуковые сопоставления в диагностике пограничных опухолей яичников / О.В.Губина, В.П.Казаченко, А.И.Карселадзе и др. // Ультразвуковая диагностика. – 1996. - № 2. – С. 22-27.
9. Олейник А.Н. Исследование перитонеальной жидкости в диагностике туберкулеза женских половых органов: Автореф. дис. кандидата мед. наук: 14.00.26, 14.00.01 / Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии. – Санкт-Петербург, 2001. – 20 с.
10. Опухолевые маркеры в гинекологии / М.Л.Алексеева, Н.Д.Фанченко, Е.А.Новиков и др. // Акушерство и гинекология. – 1995. - № 5. – С. 35-37.
11. Серов В.Н., Ильенко Л.Н. Эндотоксин и антиэндотоксиновый иммунитет при пельвиоперитонитах. // Вестник Росс. АМН. – 1997. - № 2. – С. 26-28.
12. Стрижаков А.Н., Подзолкова Н.М. Гнойные воспалительные заболевания придатков матки. – Москва: Медицина, 1996. – 256 с.
13. Шумейко О.В. Комплексное лечение воспалительных заболеваний органов малого таза у больных репродуктивного периода с учетом активности трипсиноподобных, химотрипсиноподобных протеиназ и их ингибиторов: Автореф. дис. канд. мед. наук: 14.00.01. / Московский государственный медицинский университет. – Смоленск, 2000. – 23 с.
14. Эндометриоз. А.Н.Стрижаков, А.Ф.Драмлян, С.Э.Акопов, Ж.Бонто // Международный конгресс с курсом эндоскопии. – М., 1996. – С. 61-62.
15. Evaluation of risk of malignancy index baser on serum CA 125, ultrasound findings and menopausal status in the pre-operative diagnosis of pelvic masses. S.Tingulstad, B.Hagen, F.E.Skjeldestad e.a. // Brit. J. Obst. Gyn. – 1996. – Vol. 103. – P. 826-831.
16. Kulpa J. Charakterystyka skuteczności diagnostycznej wyników badań laboratoryjnych // Cormay diagnostyka/ - 1999. – Vol. 1. – P. 13-17.
17. Laurell C.B. Quantitative estimation of proteins by electroforesis in agarose gel containing antibodies // Scand. J. Clin. Invest. – 1973. – Suppl. 124. – P. 21-28.
18. Trautshold I.J., Werle E., Hoppe-Sevler's Z. / Physiol. Chem. – 1961. – Vol. 48. – P. 325.
19. Vesser L., Blout E.R. The use of p-nitrophenyl N-tert-butylloxycarbonyl-L-alaninate as substrate for elastase. / Biochim. Biophys. Acta. – 1972. – Vol. 268. – P. 257-260.

Resume

CLINICAL AND LABORATORY DIAGNOSIS OF INFLAMMATORY DISEASES OF THE UTERINE APPENDAGES

A.L.Gurin

The aim of this study was the assessment of the diagnostic values of the indices of proteolytic system, proteins of an acute inflammatory phase and some enzymes potency in patients with inflammatory diseases of uterine appendages both in the blood serum and in the peritoneal fluid.

Conclusions:

1. In inflammatory diseases of the uterine appendages a considerable rise of proteolytic potency is noticed in the peritoneal exudates, whereas it is slight in the blood serum. The growth of the potency is due to trypsin-like proteases.

2. A considerable rise of the potency of peritoneal exudates acidic phosphatase is characteristic of salpingoophoritis, alkaline phosphatase reducing significantly both in the blood serum and in the peritoneal exudates.

3. In inflammatory diseases of the uterine appendages orozomucoid and transferrin concentration increases in the peritoneal fluid and infact, it does not change in non-inflammatory abnormalities of genitals. In salpingoophoritis orozomucoid increases in the blood serum as well.

4. The decrease of ceruloplasmin content in the blood serum and simultaneous increase of its content in the peritoneal exudates are typical of inflammatory diseases of the uterine appendages.

5. It is possible to make diagnosis of salpingoophoritis accurately defining the potency of alkaline phosphatase and orozomucoid, trypsin-like potency and calculating the total proteolytic potency of the blood serum as well. The optimal constellation of clinical and laboratory tests for salpingoophoritis diagnosis on examination of the peritoneal fluid is determination of acidic phosphatase potency, concentration of ceruloplasmin, antichymotrypcin,