

## ПРИЧИНЫ ДИСФУНКЦИИ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ МИОМОЙ МАТКИ, ОСЛОЖНЕННОЙ ГЕМОРРАГИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

<sup>1</sup>Хворостухина Н.Ф., <sup>1</sup>Столярова У.В., <sup>1</sup>Новичков Д.А., <sup>1</sup>Островская А.Е.

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И.Разумовского» Минздрава РФ, Саратов, Россия (410012, г. Саратов, ул. Большая Казачья, 112), e-mail: Khvorostukhina-NF@yandex.ru

Представлен детальный сравнительный анализ результатов обследования женщин с миомой матки, осложненной геморрагическим синдромом на фоне проведения гормонотерапии (основная группа – n=43), и пациенток, у которых осложнений при консервативном лечении миомы матки гормональными препаратами не наблюдалось (группа сравнения – n=33). Контрольная группа была представлена практически здоровыми женщинами (n=27). Состояние иммунной системы оценивали по содержанию цитокинов ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6,  $\gamma$ -ИНФ, ФНО- $\alpha$  и маркера апоптоза Fas-L в сыворотке крови женщин, с помощью метода твердофазного иммуноанализа. Дополнительно проведено обследование на выявление антител IgG и IgM к возбудителям урогенитальных инфекций (хламидиоз, уреаплазмоз, трихомониаз, цитомегаловирусной и герпетической инфекций) методом иммуноферментного анализа (ИФА). Установлено, что возникновение геморрагического синдрома на фоне гормонотерапии миомы матки ассоциируется с хроническими урогенитальными инфекциями, способствующими нарушениям иммунного статуса, редукции функции Th1- и Th2-лимфоцитов, значительному угнетению апоптоза, что диктует необходимость более детального обследования женщин с данной патологией с целью совершенствования способов консервативного лечения миомы матки и снижения частоты осложнений и недостаточной эффективности гормонотерапии.

Ключевые слова: миома матки, цитокины, урогенитальная инфекция, осложнения гормонотерапии.

## CAUSES OF IMMUNE SYSTEM DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH UTERINE MYOMA COMPLICATED BY A HEMORRHAGIC SYNDROME

<sup>1</sup>Khvorostukhina N.F., <sup>1</sup>Stolyarova U.V., <sup>1</sup>Novichkov D.A., <sup>1</sup>Ostrovskaya A.E.

<sup>1</sup>Saratov State Medical University n.a. V.I.Razumovsky, Department of Obstetrics and Gynecology of Raising skills Faculty, Saratov, Russia (410012, Saratov, Bolshaya Kazachya str., 112), e-mail: Khvorostukhina-NF@yandex.ru

A detailed comparative analysis of the results of a survey of women with uterine myoma complicated by a hemorrhagic syndrome on the background of a hormone therapy (study group n=43) and of patients whose complications in the conservative treatment of uterine fibroids hormonal therapy has been observed (as a comparison group (n=33) is presented. The control group has been represented by practically healthy women (n=27). The immune system has been evaluated on the basis of the content of cytokines IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-4, IL-6,  $\gamma$ -IFN, TNF- $\alpha$  and marker of apoptosis of Fas-L in the serum of women, using the method of solid-phase immunoassay. Additionally, screening of IgG and IgM antibodies to the causative agents of urogenital infections (chlamydia, ureaplasmosis, trichomoniasis, cytomegalovirus and herpes infections) by enzyme immunoassay (ELISA) has been performed. It has been stated that the occurrence of hemorrhagic syndrome on the background of hormonal therapy of uterine fibroids is associated with chronic urogenital infections, contributing to violations of the immune status, the reduction of the functions of Th1 - and Th2-lymphocytes, a significant inhibition of apoptosis, which necessitates a more detailed examination of women with this pathology with the aim of improving methods of conservative treatment of uterine fibroids and reduce the frequency of complications and the lack of effectiveness of hormone therapy.

Keywords: uterine fibroids, cytokines, urogenital infection, complications of hormone therapy.

Охрана репродуктивного здоровья женского населения остается одним из приоритетных направлений современного здравоохранения. К наиболее распространенным опухолям женской репродуктивной системы следует отнести миому матки (ММ), частота которой варьирует от 20 до 40% и занимает второе место в структуре гинекологических заболеваний [7; 9; 11; 13]. Проблема приобретает все большую социальную значимость с

учетом тенденции к позднему планированию беременности и омоложению контингента больных ММ. Как известно, основой патогенеза опухоли многие ученые считают изменения в эндокринной системе [7; 9]. В то же время дискуссионным остается вопрос: является ли ММ истинно гормонально зависимым заболеванием или имеет воспалительный генез [6; 10]. Исследования последних лет доказали немаловажное значение дисбиотических нарушений, сексуально-трансмиссивных инфекций и дисфункции иммунной системы в патогенезе ММ [1; 2; 5; 6; 10].

Среди многочисленных вариантов лечения ММ у женщин фертильного возраста предпочтение отдается органосохраняющим методам, включающим консервативную миомэктомию с помощью гистероскопии, лапароскопии и лапаротомии, эмболизацию маточных артерий, дистанционное разрушение опухоли MR-контролируемым фокусированным ультразвуком (ФУЗ-абляция миоматозных узлов). Но даже использование малоинвазивных органосберегающих хирургических методик не гарантирует 100% эффективности лечения. Литературные источники утверждают, что вероятность рецидива заболевания после консервативной миомэктомии в течение 5 лет составляет 45-55% [14; 15]. А удельный вес выполняемых гистерэктомий при ММ в структуре оперативных вмешательств достигает 60,9-95,3% [3]. В связи с этим приоритет при лечении ММ остается за гормональной терапией, используемой как в качестве нео- и адъювантной, так и самостоятельного варианта лечения [2; 3; 7; 9; 12]. Однако, несмотря на огромный выбор гормональных препаратов, нередко на фоне их применения у пациенток с ММ отмечаются побочные эффекты и осложнения (нарушения менструального цикла, метроррагии, увеличение размеров миоматозных узлов), что диктует необходимость дальнейшего изучения патогенетических особенностей течения заболевания для оптимизации существующих методов консервативной терапии.

**Цель исследования:** изучить особенности иммунной системы и причины ее дисфункции у больных миомой матки, осложненной геморрагическим синдромом.

**Материал и методы исследования:** под нашим наблюдением находилось 76 женщин с ММ, размеры которой не превышали 12-недельную беременность, с преимущественно интрамуральной и субсерозной локализацией узлов, и имеющей показания для консервативного лечения. Основную группу составили 43 пациентки с ММ и клиникой геморрагического синдрома на фоне гормонотерапии. В группе сравнения (n=33) осложнений при консервативном лечении ММ гормональными препаратами не наблюдалось. Контрольная группа была представлена практически здоровыми женщинами (n=27). Всем пациенткам проводилось стандартное клиничко-лабораторное обследование и ультразвуковое сканирование абдоминальным и вагинальным датчиком на аппарате HITACHI-5500 с

применением широкополосных, сверхвысокоплотных конвексных датчиков 3,5-5,0 МГц и полостных датчиков 5,0-7,5 МГц. Состояние иммунной системы оценивали по содержанию цитокинов в сыворотке крови женщин. Исследование проводили методом твердофазного иммуноанализа. Для определения интерлейкинов (ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-4, ИЛ-6), интерферона( $\gamma$ -ИНФ) и фактора некроза опухоли (ФНО- $\alpha$ ) использовали наборы реактивов «Вектор-БЕСТ», г.Новосибирск. Для определения интерлейкина ИЛ-2 использовали набор реактивов фирмы Biosource, USA. Для определения Fas-лиганда(Fas-L) использовали набор реактивов фирмы Medsystems, Австрия. Дополнительно проводили обследование на выявление антител IgG и IgM к возбудителям урогенитальных инфекций (хламидиоз, уреаплазмоз, трихомониаз, цитомегаловирусной и герпетической инфекций) с помощью иммуноферментного анализа (ИФА).

Статистическая обработка результатов исследования проведена с использованием пакета прикладных программ Statgraphics (Statistical Graphics System), разработанного фирмой STSC Inc.

**Результаты исследования и их обсуждение.** Возраст обследованных варьировал от 21 до 42 лет и в среднем составил в основной группе – 30,5 $\pm$ 4,3 года, в группе сравнения – 31,2 $\pm$ 5,4 года, в контрольной группе – 30,2 $\pm$ 5,5 года, что не имело значимых межгрупповых различий. Общая характеристика групп представлена в таблице 1. Детальное изучение анамнеза показало высокую частоту генитальной патологии у больных с ММ (табл. 1). Удельный вес хронических воспалительных заболеваний половых органов в основной группе и в группе сравнения превышал показатель контрольной группы в 8 раз, нарушений менструального цикла по типу гиперменореи, полименореи, мено- и метроррагии – в 20 раз, доброкачественных заболеваний шейки матки – в 18 раз. Использование с целью контрацепции внутриматочных спиралей (ВМС) прослежено только в группах женщин с ММ. Кроме того, необходимо отметить, что реализовать репродуктивную функцию смогла лишь каждая вторая пациентка с ММ, в то время как в группе контроля преобладали рожавшие женщины, а частота самопроизвольных абортс была значительно выше у больных основной группы и группы сравнения (табл. 1).

**Таблица 1**

Общая характеристика групп обследованных женщин

Исследуемый показатель	Основная группа (n=43)		Группа сравнения (n=33)		Контрольная группа (n=27)	
	n	%	n	%	n	%
<b>Акушерско-гинекологический анамнез</b>						
Роды	21	48,8	16	48,5	22	81,5
Самопроизвольный аборт	16	37,2	12	36,4	2	7,4
Нарушения овариально-	33	76,7	25	75,8	1	3,7

менструального цикла						
Хронические воспалительные заболевания гениталий	38	88,4	29	87,9	3	11,1
Эктопия шейки матки	28	65,1	21	63,6	1	3,7
Использование ВМС	2	4,7	1	3,0	0	0
<b>Экстрагенитальные заболевания</b>						
Ожирение	28	65,1	21	63,6	1	3,7
Заболевания сердечно-сосудистой системы	15	34,9	12	36,4	0	0
Заболевания желудочно-кишечного тракта	6	13,9	5	15,2	2	7,4
Анемия	42	97,7	0	0	0	0

Изэкстрагенитальной патологии при ММ превалировали: ожирение, заболевания сердечно-сосудистой системы и желудочно-кишечного тракта (табл. 1). Полученные данные согласуются с мнением большинства исследователей о значении факторов риска в возникновении ММ [4;9]. При этом частота встречаемости соматической и генитальной патологии в основной группе и группе сравнения была сопоставима. А отличительной особенностью группы женщин с ММ, осложненной геморрагическим синдромом, являлось наличие анемии различной степени тяжести (97,7%).

С целью гормонотерапии ММ пациентки обеих групп получали Бусерелин-депо (3,75 мг каждые 4 недели), продолжительность приема препарата варьировала от 1 до 6 месяцев. В основной группе осложнения в виде сохраняющегося геморрагического синдрома (от незначительных до обильных маточных кровотечений) после начала гормонотерапии в течение первого месяца отметили 26 женщин (60,5%), от 2 до 3 месяцев – 17 (39,5%).

Результаты проведенного ультразвукового обследования показали, что размеры матки в группах обследуемых женщин колебались от 6-7 до 12 недель беременности. По данным УЗИ, средний объем матки в основной группе составил  $394,2 \pm 178,6$  см<sup>3</sup>, в группе сравнения –  $396,7 \pm 172,3$  см<sup>3</sup> ( $P > 0,05$ ). Наиболее часто встречалась субсерозно-интерстициальная и интерстициальная локализация узлов, реже – субсерозная (рис. 1). Количество миоматозных узлов варьировало от 3 до 6, а размеры узлов ММ находились в пределах от 2,5 до 5 см.

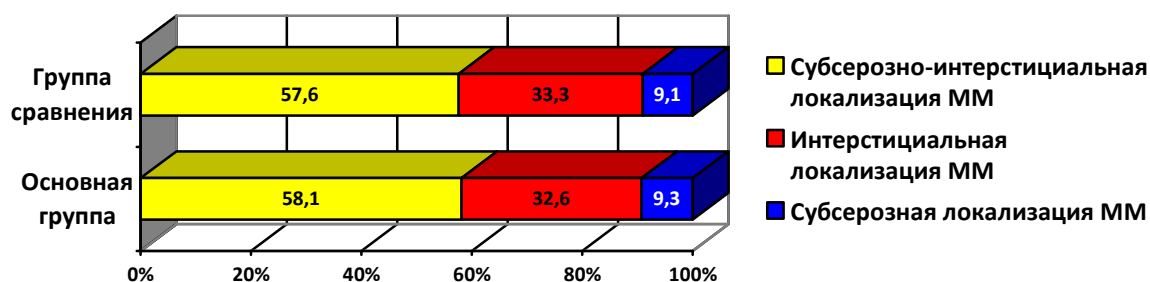


Рис. 1. Локализация миоматозных узлов в группах обследуемых женщин

Дополнительное использование в работе доплерографии дало возможность определить характер васкуляризации миоматозных узлов. У больных с ММ, осложненной геморрагическим синдромом на фоне гормонотерапии, превалировал гиперваскулярный тип опухоли, что подтверждает ранее проведенное исследование И.Е. Рогожиной и соавт.[1]. Авторами было установлено, что основными диагностическими критериями комплексного ультразвукового исследования ММ, осложненной маточным кровотечением, являются гиперваскулярный тип миоматозных узлов, а также увеличение максимальной скорости кровотока и индекса периферического сопротивления в маточных артериях. В основной группе характерные признаки доплерографии зарегистрированы в нашей работе в 90,7% наблюдений (n=39), а в группе сравнения – в 30,3% (n=10).

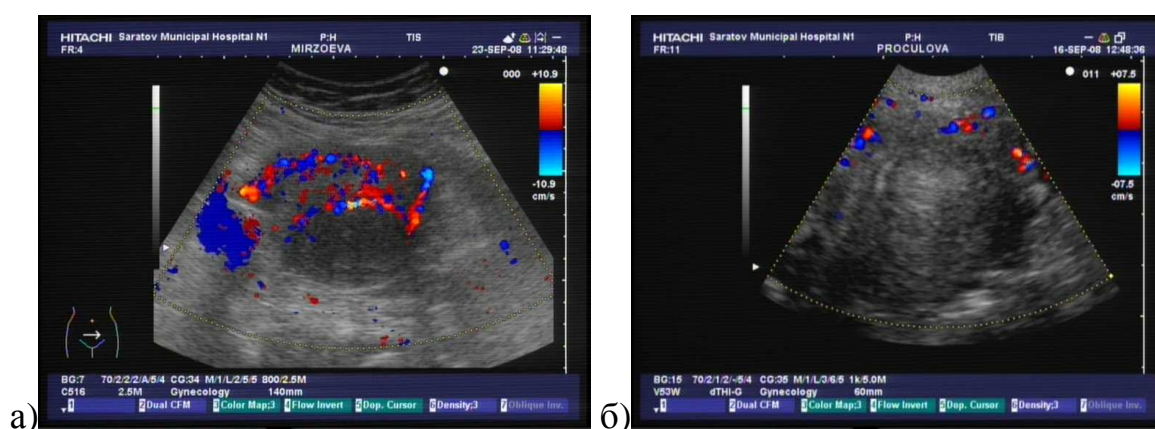


Рис. 2: а) гиперваскулярный и б) гиповаскулярный тип кровоснабжения миомы матки

Результаты исследования иммунной системы показали достоверное снижение всех изучаемых цитокинов у больных ММ, при этом более выраженное снижение показателей констатировано в группе пациенток с клиникой геморрагического синдрома (табл. 2). Концентрации ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6 и  $\gamma$ -ИНФ у больных группы сравнения уменьшались в 1,3 раза по отношению к контрольным данным, а содержание ФНО- $\alpha$  – в 1,5 раза (P<0,05). В основной группе уровни про- и противовоспалительных цитокинов снижались в 1,4-2 раза.

Таблица 2

Результаты исследования иммунной системы в группах обследуемых женщин

Исследуемый показатель (пг/мл)	Основная группа (n=43)	Группа сравнения (n=33)	Контрольная группа (n=27)
ИЛ-1 $\beta$	4,65 $\pm$ 0,19*	5,10 $\pm$ 0,24*	6,5 $\pm$ 0,08
ИЛ-2	60,1 $\pm$ 0,65*	63,21 $\pm$ 1,04*	79,68 $\pm$ 1,41
ИЛ-4	2,59 $\pm$ 0,32*	2,86 $\pm$ 0,37*	3,71 $\pm$ 0,09
ИЛ-6	4,33 $\pm$ 0,22*	4,81 $\pm$ 0,59*	6,25 $\pm$ 0,14
ФНО- $\alpha$	0,80 $\pm$ 0,02*#	1,04 $\pm$ 0,15*	1,56 $\pm$ 0,05
$\gamma$ -ИНФ	8,58 $\pm$ 1,16*#	10,09 $\pm$ 1,22*	13,32 $\pm$ 0,27
Fas-L	0,15 $\pm$ 0,03*#	0,21 $\pm$ 0,02*	0,30 $\pm$ 0,05

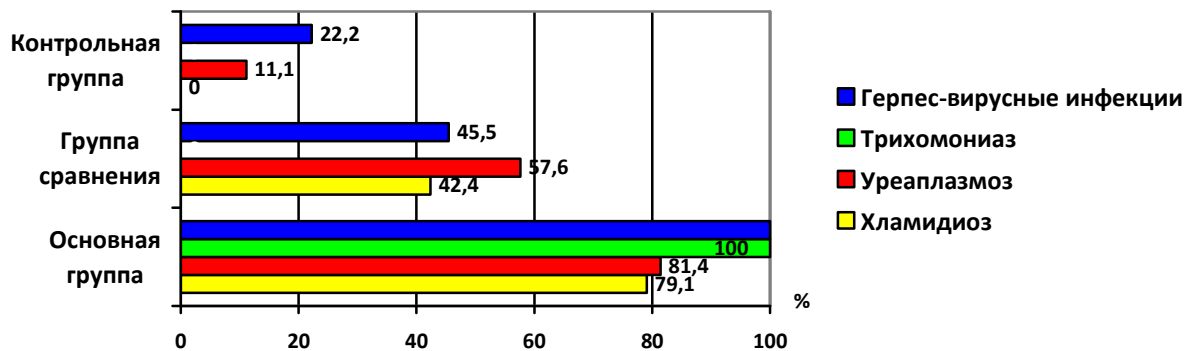
\* P - достоверность различий с контрольной группой (P<0,05);

#P - достоверность различий с группой сравнения ( $P < 0,05$ ).

Соотношение  $\gamma$ -ИНФ/ ИЛ-4 у пациенток с ММ несколько снижалось в сравнении с контрольной группой (с 3,6 до 3,5), а при сочетании ММ с геморрагическим синдромом до 3,3, что свидетельствует о редукции преимущественно Th-1 лимфоцитов по сравнению с Th-2 клетками и подавлении в большей степени при ММ клеточного иммунного ответа. Ряд исследователей также связывают прогрессирование опухолевого процесса с иммунодепрессией и неспособностью клеток подвергаться апоптозу [1;2]. При изучении маркера апоптоза в клеточной популяции Fas-L (табл. 2) в группах обследуемых женщин мы констатировали уменьшение его уровня с  $0,30 \pm 0,05$  пг/мл в контрольной группе до  $0,21 \pm 0,02$  пг/мл – в группе сравнения, с прогрессирующим падением его содержания (в 2 раза) в сыворотке крови пациенток с ММ в сочетании с геморрагическим синдромом. Снижение концентрации Fas-L при ММ ( $P < 0,05$ ) относительно показателей контрольной группы свидетельствует о снижении цитотоксического киллинга, осуществляемого Т- и НК-клетками, что способствует медленному прогрессированию заболевания и согласуется с мнением И.С.Сидоровой [8]. Выявленные прогрессирующие нарушения синтеза цитокинов и угнетение апоптоза при ММ, осложненной геморрагическим синдромом на фоне гормонотерапии, послужили основанием для поиска причин возникновения дисфункции иммунной системы у данного контингента больных.

Учитывая высокую частоту хронических воспалительных заболеваний гениталий у больных ММ, мы включили в план обследования женщин иммуноферментный анализ крови (ИФА) на обнаружение антител IgG и IgM к возбудителям урогенитальных инфекций.

Результаты ИФА показали, что в группе сравнения хламидиоз был диагностирован у 14 пациенток (42,4%), уреаплазмоз – у 19 (57,6%), герпес-вирусная инфекция – у 15 (45,5%). При этом с помощью ИФА у женщин с хорошей переносимостью гормонотерапии выявлялись только IgG к возбудителям урогенитальных инфекций. В основной группе антитела IgG и IgM к хламидийной инфекции обнаружены у 34 обследованных женщин (79,1%); уреаплазменной – у 35 (81,4%), а хронический трихомониаз, герпетическая и цитомегаловирусная инфекции диагностированы во всех случаях (рис. 3).



*Рис. 3. Результаты обследования женщин методом ИФА к возбудителям урогенитальных инфекций*

Необходимо также отметить, что выявление IgM к возбудителям урогенитальных инфекций у больных основной группы свидетельствовало об активизации хронического воспалительного процесса гениталий, проявлением которого, по нашему мнению, и являлся геморрагический синдром в виде маточного кровотечения различной степени выраженности. Кроме того, можно предположить, что назначение гормональных препаратов для консервативного лечения ММ на фоне хронического эндометрита специфической этиологии оказывает потенцирующее иммунодепрессивное воздействие на организм женщины, увеличивая частоту побочных эффектов и осложнений.

**Заключение.** Результаты исследования цитокинового профиля у больных ММ, осложненной маточным кровотечением на фоне гормонотерапии, свидетельствуют о выраженных нарушениях иммунного статуса, редукции функции Th1- и Th2-лимфоцитов и, как следствие, значительном угнетении апоптоза при данной патологии, что может способствовать дальнейшему росту опухоли и прогрессированию заболевания. Возникновение геморрагического синдрома на фоне гормонотерапии ММ более характерно для гипервакулярного типа опухоли (90,7%). Выявлено весомое значение инфекционного фактора и сексуально-трансмиссивных инфекций в патогенезе осложнений консервативного лечения ММ. Установлено, что геморрагический синдром на фоне гормонотерапии ММ ассоциируется с обострением хронических урогенитальных инфекций, что диктует необходимость более детального обследования женщин с данной патологией, с целью совершенствования способов консервативного лечения ММ, снижения частоты осложнений и повышения эффективности.

### Список литературы

1. Влияние эмболизации маточных артерий на состояние иммунной системы у больных миомой матки / И.Е. Рогожина, Н.Ф. Хворостухина, У.В. Столярова, И.В. Нейфельд //

Фундаментальные исследования. – 2011. – № 9-2. – С. 290-294.

2. Дивакова Т.С., Бекиш В.Я. Роль апоптоза, индуцированного Луприд Депо, в лечении женщин с интерстициальной миомой матки в репродуктивном возрасте // Репродуктивное здоровье Восточная Европа. – 2014. – № 1 (31). – С. 123-128.
3. Зацепин А.В., Новикова В.А., Васина И.Б. Сравнение эффективности фармакологических методов антирецидивного лечения миомы матки после консервативной миомэктомии // Кубанский научный медицинский вестник. - 2012. - № 2. - С. 88-93.
4. Кичигин О.В., Арестова И.М., Занько Ю.В. Факторы риска развития миомы матки и качество жизни пациенток, оперированных по поводу миомы матки // Охрана материнства и детства. – 2013. – № 2 (22). – С. 36-41.
5. Мукашева С.А., Манамбаева З.А., Кенбаева Д.К. Клинико-иммунологические параллели при миоме матки // Вестник Кыргызско-Российского славянского университета. – 2013. – Т. 13, № 6. – С. 169-171.
6. Никитина Е.С., Рымашевский А.Н., Набока Ю.Л. Особенности микробиоценоза влагалища у женщин позднего репродуктивного возраста при миоме матки // Медицинский вестник Юга России. – 2013. – № 3. – С. 63-65.
7. Радзинский В.Е., Архипова М.П. Миома матки: проблемы и перспективы начала века // Медицинский совет. – 2014. – № 9. – С. 30-33.
8. Сидорова И.С., Леваков С.А. Современный взгляд на патогенез миомы матки // Акушерство и гинекология. – 2006. – Приложение. – С. 30-33.
9. Тихомиров А.Л. Миома, патогенетическое обоснование органосохраняющего лечения. - М., 2013. – 319 с.
10. Хворостухина Н.Ф., Новичков Д.А., Островская А.Е. Роль сексуально-трансмиссивных инфекций в патогенезе осложнений гормонотерапии миомы матки // Международный журнал экспериментального образования. – 2014. – № 8-2. – С. 51-52.
11. Khan A.T., Shehmar M., Gupta J.K. Uterine fibroids: current perspectives // Int. J. Womens Health. – 2014.–Vol. 6. – P. 95-114.
12. Long-term treatment of uterine fibroids with ulipristal acetate / J. Donnez, F. Vázquez, J. Tomaszewski et al. // Fertil. Steril. – 2014. – Vol. 101. – № 6. – P. 1565-1573.
13. Mifepristone for treatment of uterine leiomyoma. A prospective randomized placebo controlled trial / M. Engman, S. Granberg, A.R. Williams, C.X. Meng, P.G. Lalitkumar, K. Gemzell-Danielsson // Hum. Reprod. – 2009. – Vol. 24(8). – P. 1870-9.
14. Predictors of leiomyoma recurrence after laparoscopic myomectomy / E.H. Yoo, P.I. Lee et al. // J. of Minimally Invasive Gynecology. – 2007. – Vol. 14, № 6. – P. 690-697.



15. Sachie N., Mayuko S., Kodo S. High Recurrence Rate of Uterine Fibroids on Transvaginal Ultrasound after Abdominal Myomectomy in Japanese Women // Gynecol. Obstet Invest. – 2006. – № 6. – P. 155-159.

**Рецензенты:**

Салов И.А., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии лечебного факультета ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, г.Саратов;

Василенко Л.В., д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии ФПК и ППС ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, г. Саратов.